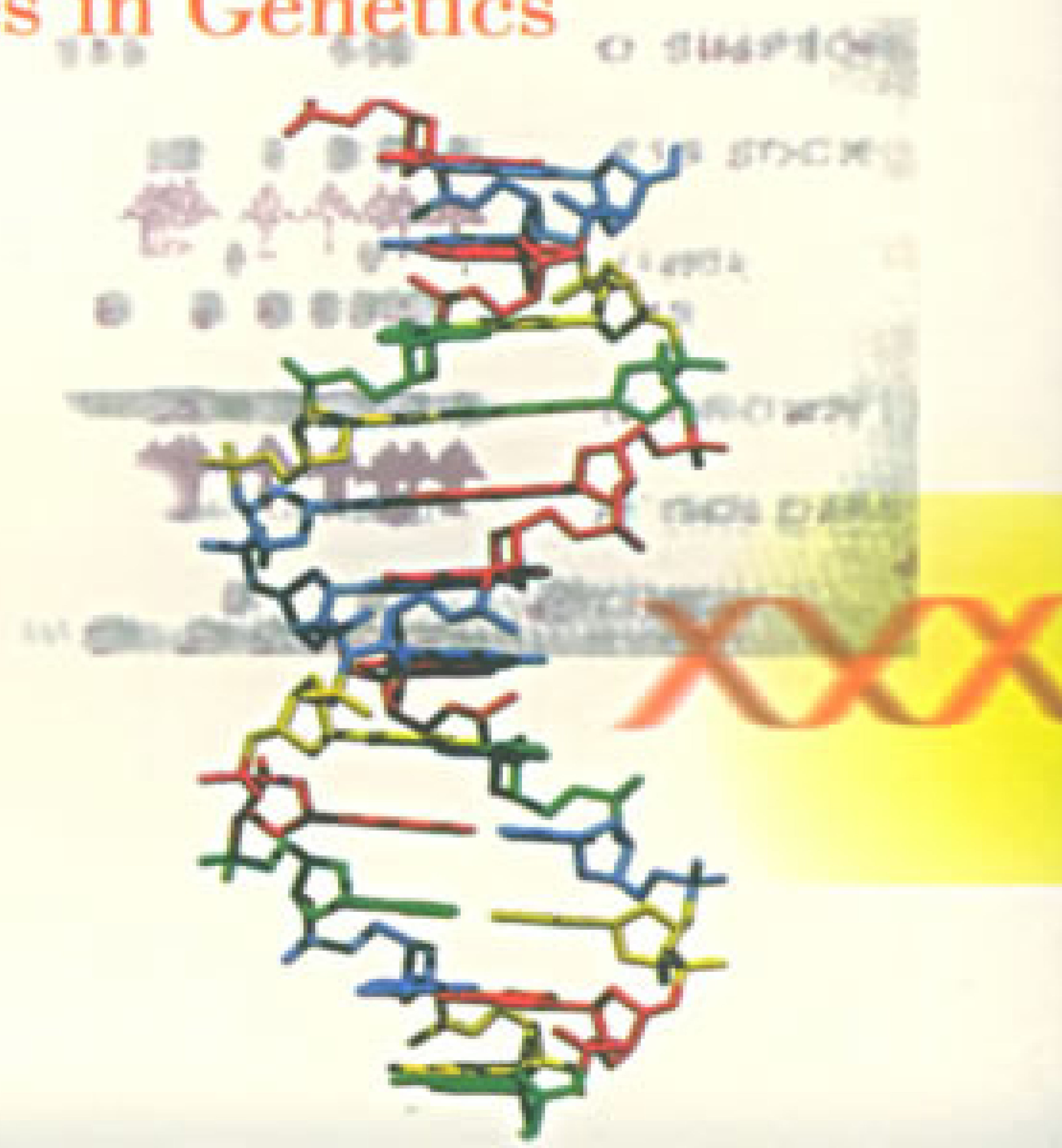
开放人文

Abraham Lincoln's DNA and Other Adventures in Genetics



[美] 菲利普·R·赖利 著　钟扬 李作峰 赵佳媛 赵晓敏 译　Philip R. Reilly

林肯的DNA

以及遗传学上的其他冒险

上海世纪出版集团

林肯的DNA

以及遗传学上的其他冒险

[美] 菲利普·R·赖利 著　　钟扬 李作峰 赵佳媛 赵晓敏 译

世纪出版集团　上海科技教育出版社

图书在版编目(CIP)数据

林肯的DNA——以及遗传学上的其他冒险 / (美) 赖利
(Reilly, P.R.) 著；钟扬等译.
—上海：上海科技教育出版社，2005.9
(世纪人文系列丛书)
ISBN 7-5428-3797-4

Ⅰ.林... Ⅱ.①赖...②钟... Ⅲ.遗传学—普及读
物 Ⅳ.Q3-49

中国版本图书馆CIP数据核字 (2005) 第070791号

责任编辑 侯慧菊 王柳
装帧设计 陆智昌

林肯的DNA——以及遗传学上的其他冒险
[美]菲利普·R·赖利 著
钟扬 李作峰 赵佳媛 赵晓敏 译

出 版 世纪出版集团 上海科技教育出版社
(200235 上海冠生园路393号 www.ewen.cc)
发 行 上海世纪出版集团发行中心
印 刷 商务印书馆上海印刷股份有限公司
开 本 635×965 mm 1/16
印 张 25.5
插 页 4
字 数 306 000
版 次 2005年9月第1版
印 次 2005年9月第1次印刷
ISBN 7-5428-3797-4/N·665
图 字 09-2003-598号
定 价 33.00元

出版说明

自中西文明发生碰撞以来，百余年的中国现代文化建设即无可避免地担负起双重使命。梳理和探究西方文明的根源及脉络，已成为我们理解并提升自身要义的借镜，整理和传承中国文明的传统，更是我们实现并弘扬自身价值的根本。此二者的交汇，乃是塑造现代中国之精神品格的必由进路。世纪出版集团倾力编辑世纪人文系列丛书之宗旨亦在于此。

世纪人文系列丛书包涵“世纪文库”、“世纪前沿”、“袖珍经典”、“大学经典”及“开放人文”五个界面，各成系列，相得益彰。

“厘清西方思想脉络，更新中国学术传统”，为“世纪文库”之编辑指针。文库分为中西两大书系。中学书系由清末民初开始，全面整理中国近现代以来的学术著作，以期为今人反思现代中国的社会和精神处境铺建思考的进阶；西学书系旨在从西方文明的整体进程出发，系统译介自古希腊罗马以降的经典文献，借此展现西方思想传统的生发流变过程，从而为我们返回现代中国之核心问题奠定坚实的文本基础。与之呼应，“世纪前沿”着重关注二战以来全球范围内学术思想的重要论题与最新进展，展示各学科领域的新近成果和当代文化思潮演化的各种向度。“袖珍经典”则以相对简约的形式，收录名家大师们在体裁和风格上独具特色的经典作品，阐幽发微，意趣兼得。

遵循现代人文教育和公民教育的理念，秉承“通达民情，化育人心”的中国传统教育精神，“大学经典”依据中西文明传统的知识谱系及其价值内涵，将人类历史上具有人文内涵的经典作品编辑成为大学教育的基础读本，应时代所需，顺时势所趋，为塑造现代中国人的人文素养、公民意识和国家精神倾力尽心。“开放人文”旨在提供全景式的人文阅读平台，从文学、历史、艺术、科学等多个面向调动读者的阅读愉悦，寓学于乐，寓乐于心，为广大读者陶冶心性，培植情操。

“大学之道，在明明德，在新民，在止于至善”（《大学》）。温古知今，止于至善，是人类得以理解生命价值的人文情怀，亦是文明得以传承和发展的精神契机。欲实现中华民族的伟大复兴，必先培育中华民族的文化精神；由此，我们深知现代中国出版人的职责所在，以我之不懈努力，做一代又一代中国人的文化脊梁。

上海世纪出版集团

世纪人文系列丛书编辑委员会

2005年1月

对本书的评价

赖利用《林肯的DNA》一书来传授科学基础知识。……但是赖利的步调总是很快，他的叙事能力也会让人体会到阅读的乐趣。……总之，赖利认为了解基因如何起作用可能是一件容易的事情，理解并接受它所带来的后果则比较困难。

——《今日美国》

遗传学在技术上的复杂性是公众理解这门科学的障碍之一，而好的写作方式能够捅破这层面纱，比如，讲一些有关人们和遗传学实际应用的有趣故事。以此为主旨，菲利普·R·赖利在《林肯的DNA》一书中撰写了24篇有关各类遗传技术应用的短文……其巧妙的构思可以使之用于教学或公众演讲。

——《美国科学家》

21世纪始于分子生物学和遗传学势如破竹的进展，而医学专业

人员不得不开始与伴随这些领域的惊人进展一同而来的诸多社会和道德问题作斗争。的确，如同菲利普·R·赖利在这本有趣易懂的短文集中所阐述的，社会作为一个整体必须面对这些问题。对于门外汉和那些急于了解遗传工程作物、DNA指纹、克隆或基因治疗的人士而言，这不仅仅是一本短小而重要的著作，其价值更在于：当我们在决定要怎样运用迅速增长的基因组知识时，它也为我们的公众讨论框定了范围。

——《新英格兰医学杂志》

这本有趣而通俗易懂的著作包括了24篇短文，共分6个主题，每个主题下有4篇文章。这些主题涵盖了一些重要的遗传学话题——每一个都足以成为当前的头条。这本书是写给那些门外汉看的，但书中许多内容同时也阐明了大学课程的内容，大多数学生将从中获益良多。它将吸引各类读者，并被强烈推荐。……作者在伦理和公众政策问题上具备丰富的第一手经验，从他所接触的遗传学论战中拈来的绝妙实例在本书中随处可见。

——《遗传研究》

献给南希（Nancy）

献给克里斯托弗（Christopher）、萨拉（Sarah）、托马斯（Thomas）和希瑟（Heather）

序　言

1972年1月一个寒冷的夜晚，我这个平庸但又不满足于现状的法学院学生正穿过哥伦比亚大学主建筑群向自己学院走去，突然闪过一个念头，一个重要的时刻来临了。在明确自己并不想继续传统意义上的法律生涯后，我苦苦挣扎了一年来发现通向另一个领域的桥梁。作为一个气质型的“杂家”，我想将自己受过的法律训练与某种其他专业结合起来，在两者的结合点上工作。我希望用一种全新的、具有独创性的方法来做这件事。我已泛泛地涉猎过心理学和人类学，但由于在法学图书馆的阅览室里花费了太长时间，阻碍我向这个方向发展。

28年过去了，现在回想起来，那一闪念始终未曾淡忘。就在我匆匆穿过黑暗朝法学院的灯光走去的时候，一些词句似乎在我的脑海中闪现：“遗传学，你应当研究遗传学。”它们仿佛从某个神秘而又遥远的地方传来。在我的潜意识中，还从来没有接受过如此简洁而

有力的导引。

接下来的几周，我反复思索这个主意，并且阅读了有关人类遗传学进展的文章[当时《科学》（Science）杂志也喜爱这一专题]，终于确信于此。20世纪70年代初期是遗传工程的黎明。科学家们正在开发新的工具来极为精确地分析构成基因的DNA分子。这些工具能及时地让我们从更基本的水平来了解我们自身，有可能比生物学家或物理学家更为细致。的确，我发现有关人类基因（特别是与疾病相关的基因）的结构和功能的新看法可能对社会乃至法律带来深层次的问题——绕了这么远才开始讲到本书的由来。

在哥伦比亚大学的那些日子，我花了无数个小时思考遗传学的进展已经并将要对社会产生的影响。我常常将这些问题置于法律或伦理的框架中：州政府是否有权力迫使个人进行强制性的遗传检测？医生是否有权对病人亲属就某种遗传风险发出警告，而不管病人本身反对与否？医生不作警告的话，是否要负法律责任？涉及人类的遗传学研究应当如何规范？谁可以获得用于研究的人类组织？法庭是否允许犯罪嫌疑人以与生俱来的暴力倾向作为辩护依据？是否所有被证明有罪的犯人都必须留下一个DNA样本并储存于数据库中，以此构建其遗传指纹档案？

对这些问题的兴趣驱使我开始了十年跋涉。1973年，我参加法律考试后，成为了一名新出炉的律师，却开始了人类遗传学的研究生学习。在实验室呆了两年以后，我又改变了方向，去耶鲁大学法学院做了一年研究员。然后，我进入了耶鲁大学医学院，再花7年时间终于成了波士顿市立医院的内科住院医师。不管沿着这条道路走下去有多么漂亮的经历，我的目标却始终未曾改变。我想研究人类

遗传学和医学两者本身的奇妙之处，但我也希望这些努力能使我更为深入地理解这些领域的进步对社会的影响。当我沿着这个兴趣前进的时候，由于分子生物学的进步，人类遗传学领域发生了一次又一次重大的变革。到了80年代中期，人们终于明白了我们有能力去发现自身的遗传状况，而这已超越我过去最大胆的猜测。

今天，当我重新起草这篇序言之时，全世界的新闻记者都在报道一个非同寻常的里程碑式的事件。在几个科学研究组的共同努力下，人类22号染色体的序列已被测定。从此，我们知道了由这条染色体上的基因编码的人类蓝图。有关其他染色体完全序列的测定工作将更频繁地被报道。可以想象，最后10条左右的染色体测序的完成甚至都不能引起公众的兴趣了。当然，到我们手中有了人类全部30亿个碱基对的序列时，这又是一件值得庆祝的大事了!

人类基因组序列将被一些人誉为生物学的“圣杯”*。破译序列则将是我们这个时代最具智慧的成就。可是，这项伟大的工作有一种伊甸园的感觉。我们有能力采取一些利远大于弊的方法来使用遗传信息吗?我们知道从哪里开始吗?我极力推崇遗传信息的价值，但我也认识到只有人们了解了一些科学知识，才能明白遗传学如何真正造福于人类。目前，只有很少一部分人可以真正地解释遗传学的作用。我们必须发现新的有效的方法来促进全世界(特别是儿童们)了解遗传学的欲望。长期以来，人类和医学遗传学家已为此费尽口舌，但证据显示，过去的努力并未将许多人转变成喜欢遗传学的非专业学生。本书也只是一种试验——看我是否可以用故事来讲授遗传

* 基督最后晚餐时用过的杯子，成为许多骑士、宗教人士的追求物，也已成为各类文学、艺术类作品的题材。——译者

学的一种演习。我也尝试用不着痕迹的方式来介绍遗传学的概念和事实，让读者自己去发现难点和不完善之处。如果我下一阶段在遗传学方面的工作仍是写一本书的话，我就会告诉读者大量有关成功破译人类基因组的公众话题，同时传授一些基本的科学知识。

赖利（Philip R. Reilly）

引　言

我们正处于人类历史上一座宏大里程碑的边缘。在2000年末或2001年初的某个时刻，全世界的报纸将用突出的标题宣告：人类DNA序列中的最后一个碱基对（化学符号）已经测定，并被置于23对染色体之一上的合适位置。我们已经测定了前10亿个碱基对，这一进程仍在加速。今天，没有一个基因可以难倒我们。的确，在完成全部序列（一个卵子或精子中30亿左右比特的构成单倍型人类基因组的DNA信息）不久，有关的光盘将很快问世，从网上下载也很容易。人们将要花费数十年时间来解读这部奇妙的分子巨著，但这一努力是值得的。阅读它，我们将获知人类自身进化的历史并且了解有关个体与环境间相互作用的知识。

想想我们奇妙的复杂性吧！我们每个人约有10万个基因，本身就是一个很大的数目。这些基因是自行组织的，以操纵或维持我们数以万亿计的细胞。在任意一个时刻，我们躯体中的每一个细胞就在这10万个基因中某一部分的引导下工作，剩下的基因则处于沉默

状态。人类胚胎发育的美妙奥秘大多蕴涵于这一程序之中——只不过几周时间——基因的启闭造就了我们的心脏、肺脏和大脑。

由于我在法学、遗传学和医学方面受过训练，过去几年间我数百次应邀为非科学家组织讲授人类遗传学。这个任务十分艰巨，需要在1～3小时内，讲解有关遗传学的基础知识，准确描述我们科学的力量，让听众理解与我们生命息息相关的内容以及批判以前对这些内容的愚蠢看法。由于听众中的大多数人（包括一些医生）从未学过遗传学，许多人还非常缺乏理科学习的自信心，于是我采用很久以前就认识到的最好的“无痛式”上课方法——讲故事。

在两层封皮之间，可算是有两本互相穿插的书存在。其中一本较为浅显易见，收集了24个遗传学故事，置于历史、司法、行为、动植物、疾病以及伦理难题这6个主题之下。历史性的插图则包括亚伯拉罕·林肯、乔治三世、尼古拉二世以及最后的罗曼诺夫王朝。林肯患有马方综合征吗？我们应当试图发现它吗？这有关系吗？英国失去它的北美殖民地是因为国王正患有急性间歇性卟啉症吗？DNA分析已经确定叶卡捷琳堡发现的一个大坟墓中埋有尼古拉二世和他的一家，这对当时的俄国社会以及东正教有什么样的影响呢？

DNA证据对我们处理犯罪问题具有深远的影响。今天，几乎每一项犯罪调查都假定有DNA证据可以向当局指证嫌疑犯。为了形象地说明这一点，我列举了粘在外套上的一撮猫毛就能成为判决养猫人谋杀的关键证据的例子。鉴于罪犯累犯率高居不下，执法机构已经构建了一个已判重案犯的DNA数据库网络。在不到10年时间内，每个州都已建立或计划建立这样的数据库，所有数据库均采用了美国联邦调查局（FBI）开发的一项标准DNA检测技术。但公众并不太重视这一异乎寻常的发展。到各州对其公民以鉴定为目的常

规地收集DNA样本还要多长时间？既然我们已经针对可治疗遗传疾病作了强制性的婴儿检查，将这些血液用来建立这样一个数据库会相当容易。

人们对采用DNA证据来解决犯罪问题的兴趣不可避免地导致一个问题：是否存在使得某些人具有暴力行为的基因突变体呢？这是一个古老的幻想。早在20世纪60年代后期，遗传学家们就在争论一条多余的Y染色体是否导致男性的暴力倾向。90年代中期，研究人员发现有一个家庭中的男人们都有一个基因发生了突变，该基因导致一种称为单胺氧化酶的大脑化学物质产生，他们有很大的暴力犯罪的倾向。我们的司法系统将如何对待这一发现，即某些人（尽管只占所有罪犯的极少一部分）犯罪是其生物学因素所致？某一天确系犯罪的被告会因其基因的缘故而被宣告无罪吗？能否将重案犯进行遗传检测作为其假释评定的一部分呢？

没有什么科学领域会比行为遗传学带来更多的麻烦问题。采用新的分子生物学工具，我们已经探索了许多具有重大社会意义的问题：基因对一个易感男人或女人患精神分裂症或躁狂抑郁症起什么作用？是否可以为某些人预测其患这类疾病的风险？如果可以检测的话，你愿意你的孩子接受检测以确定他是否携带易感精神分裂症的等位基因吗？这样的信息会怎样影响你和其他人发掘他的潜力或评判他错误的方式呢？

如果我们成功地发现了精神疾病的易感基因，我们会希望在更敏感的领域（如性格概貌）去理解基因的作用吗？遗传学家们正勤奋工作，试图去为不同品系的狗的行为绘制基因图谱，结果也许会向我们展示新的令人惶惑的事实——基因在形成人类特性（如害羞和社交）方面的作用。这样的信息将如何帮助我们理解人类行为呢？它将怎

样影响教育理论？1994年，科学家们宣布他们已经发现了X染色体的一个区域中包含一个基因，它的一个变体是同性恋易感基因。近来，类似的研究已驳斥了这一发现。同性恋基因的证据到底有多确凿？存在这样一个基因变体的意义何在？我们应当去研究这样的问题吗？我在关于行为的章节中对这部分内容进行了探讨。

本书第四篇的重要性在于分子遗传学对我们与自然的关系的影响。遗传工程使我们对地球有了新的支配力。植物遗传学家现在可以将一个物种的特定基因转到另一个物种中去。在过去几年中，我们已经加快了停止使用化学途径来控制杂草和害虫的步伐，而换以遗传途径，主要作物经遗传工程处理能对单一有效的杀虫剂产生抗性。我们已经种植了上百万英亩的遗传工程大豆。下个星期你吃到的黄皮西葫芦可能就是遗传学家将西瓜花叶病毒抗性基因转进黄皮西葫芦种子而生长出来的，西瓜花叶病毒每年能造成该作物损失其产量的1/4。许多人丑化转基因食品，而更多带着不断增长的热情的人们现在激烈地反对他们。在物种间转移基因是否存在潜在的危险？以遗传工程（转基因）玉米的花粉为食会置黑脉金斑蝶（帝王蝶）于死地吗？这只是极难回答的许多紧迫的社会问题之一。

为了养活90亿人（预计2050年的世界人口），我们将需要从海洋中获得比今天要多得多的蛋白质。遗传工程将成为“蓝色革命”的关键。通过调整生长激素基因，科学家们已创造了在其第一年生长期就达到两倍于成年体重的鲑鱼。但这里有一些未被解答的疑问。有足够的安全性研究吗？我们是否不经意地造出了“超级鱼”，如果它们逃出育种池，是否会永久性地改变深海生态？我专门写了一章来讨论这方面的进展并深表忧虑。

我们中的大多数人同意人类在自然界中并未起到积极开明的作

用，这个令人痛心的想法无疑来自于那些不幸上榜的因人类而灭绝的物种。遗传工程为通过保护濒危物种来修复大自然的损伤提供了令人欣喜的可能性，但又带来了一系列关于该采用何种合适途径的问题。我在一章中概述了保护佛罗里达黑豹的工作，它迫使我们必须面对十分紧急的保护问题，但保护一个物种的前提是去改变它吗?

与异种移植（将一个物种的器官移植到另一个物种的科学）相比，任何地方都不能更显著地展现我们所增长的超越自然的能力。人们正在进行的一项巨大努力是从遗传上重新设计猪，使得它们可以提供取之不尽的所需心脏、肝脏和肾脏的储备。通过将人类基因转移到猪，我们也许可以重塑这些器官，当它们移植到我们体内时我们的免疫系统不能将其识别为外源器官。10年后，每年有几千人可以免于肾衰竭之灾，这得感谢采自猪的遗传工程器官。若有的话，我们应该对异种移植作什么限制呢?我们是否应当去克隆灵长类，就像我们目前在猪身上试验的一样?异种移植是否对人类存在巨大风险，比如长期寄生在猪身上的病毒能在人身上寄生吗?

20年前，人们认为遗传疾病是很少见的不治之症，它们是按经典孟德尔理论（显性、隐性和X连锁）所表达的基因的突变所导致的疾病。今天，“遗传疾病”这个词更像是一个与心脏病、精神疾病、癌症、糖尿病或者哮喘病等一系列受遗传因素影响的许多重要疾病有关的名称。认识人类疾病的遗传成分方面的研究进展以及如何运用这些知识是一个庞大的课题。为了给读者清楚的认识，我为一种经典孟德尔疾病（囊性纤维化）以及两种有强烈遗传倾向的重要疾病（乳腺癌和阿尔茨海默病）撰写了若干章节，重点是探讨如何合理使用遗传风险信息这一极富挑战性的难题。

大约1/25的白种美国人携带一个突变的囊性纤维化（Cystic

fibrosis, CF）基因。科学家已经开发出质优价廉的分子生物学检测手段来鉴别携带者。我们是否应当进行婚前普查呢？回溯一个家庭的乳腺癌和（或）卵巢癌历史，人们可以通过 DNA 检测来估计一位女性成员为阳性的可能性。这项检测的应用面是否可以更广泛一些？谁来决定这个问题？如果知道自己是或不是乳腺癌基因或阿尔茨海默病易感基因变体的携带者是否有用？医生或病人谁应该对这样的预测性检验负责？

有两个问题是我在过去 5 年间时常被问及的：（1）什么是基因治疗？（2）什么时候可以实际应用？人们已经梦想几十年内实现体细胞基因治疗——用一个正常细胞去修正患病个体的细胞。迄今为止，没有一种单一的治疗方法可以做到。不过，这方面的进展已令人印象深刻，特别是正在发展有效方法运载"健康"DNA 沿病毒的生物学轨道到患者的细胞核。1999 年秋天，一位青年因患一种罕见的肝脏疾病而在接受基因治疗后悲惨地死去，这促使我们所有人必须重新评价我们的知识状况。我想，我们似乎能发展有效的基因疗法，尤其是当该疾病可以归结为一个单一的易接触的组织时更是如此。例如，从现在起 10 年内对囊性纤维化患者也许可以采用"基因吸入器"（一种将 CF 基因喷雾到肺部的设备）来进行有效的治疗，就像今天的哮喘病疗法一样。

当人们寄希望于生殖遗传工程——通过改变生殖细胞来改变个体以及后代的遗传成分时，基因治疗产生了深奥的科学和伦理问题。迄今为止，科学家、宗教界人士和政府决策部门都认为我们不应当开展生殖细胞工程，部分原因是由于他们将此视为趋向基因增进疗法的一个步骤。基因增进疗法努力使胚胎更大、更聪明、更有音乐感或者实现对孩子怀有的其他梦想。但是，如果技术障碍被克服的话，

人们对生殖治疗的兴趣就会失控。在30年左右的时间内，我们几乎肯定有能力从遗传上改造人类胚胎。这对社会将意味着什么？它仅仅是一项最新的工具以使社会保持其经济超过下四分位（25%）吗？或者它将引领更深入的变化吗？

在本书最后一篇中，我讨论了几个关键的伦理学难题，它们在人类遗传学发展过程中产生并将继续使实践复杂化。目前，遗传隐私权问题已引起人们过度的忧虑。一个接一个州已经制定法律来限制使用那些健康保险商可能对遗传信息的利用。联邦立法机构也有浓厚的兴趣。什么是问题的关键？谁可以接触到遗传信息，它可以为什么目的所用？医生是否可以侵犯患者的隐私来警告其亲属具有遗传风险？在什么条件下可以这样做？谁来决定？随着遗传检测逐渐向医学渗透，它将改变我们原初以患者为中心的保密观念，转向以家庭为中心吗？

在探讨隐私权争论之后，我评述了两个新的问题。20世纪90年代间，人们对冷冻人类胚胎在道德和法律方面的忧虑不断增加。从欧洲到美国，成千上万的8细胞期人类胚胎悬浮于液氮浸泡着的微管之中。尽管它们原本是为了不育夫妇移植所用，但许多情况下人们已不再想要它们了。如果这些胚胎的“潜在”父母死亡或者离异了，它们的命运如何？冷冻胚胎是人还是财产或者是介于两者之间的什么东西？直到目前为止，父母或者当事人都还未能想出什么办法来解决这个问题。胚胎生殖细胞来自一对夫妇，但他们离婚了，未来应当如何解决这些胚胎？法院应当怎样解决这样的智力难题？我讲述了一个令人惊奇但十分痛苦的故事，它涉及一桩离婚案中如何分割7个冷冻胚胎控制权的内容。

没有一本有关遗传学的书可以回避多莉羊，它是一头成年绵羊上

皮细胞的克隆产物。这一成就究竟有怎样的功绩？还有多久就可以克隆人？对于多莉，我们还不知道些什么？多莉有多大年龄？尽管她出生于1996年，但其DNA来源于一头1990年出生的绵羊。多莉并不年轻，也许已步入中年！她可以生育吗？她会保持健康吗？如有的话，什么威胁是人类克隆确实要面临的？为什么每个人在这个问题上都如此之恐惧？

在过去的50年间，遗传学曾经笼罩在优生学运动的阴影之下。优生学于19世纪后期在英国产生，植根于美国，后来在纳粹德国被严重扭曲。旧的臭名昭著的优生学项目——对精神智障者实行节育以及根据所谓的遗传学优势考虑移民配额——谢天谢地总算消失了，但它们是否已由一种更为隐晦的优生学所替代（如一项技术上可行、医生们支持、夫妇俩寻求的家庭计划）？我们现在有办法及时鉴定胎儿的先天缺陷，使得妇女可以决定是否流产。随着时间的推移，我们可以更为准确地评价胎儿，当人们问及人类胎儿时什么问题是正确的？什么问题又是错误的？能预测一个人未来健康或天赋的检测工具的出现将预示什么——我们怎样看待我们自己和我们的孩子以及我们周围的残疾人士？

而这两本书中的另一本，则是这24个故事的引申，可算是一本小型的遗传学教材。每一章都包含有关于遗传学的重要事实。例如，我在亚伯拉罕·林肯一章中讨论了一种显性疾病——马方综合征，并介绍了一种有力的工具——PCR（聚合酶链反应）。在关于图卢兹-洛特雷克的一章中，我介绍了隐性遗传疾病和血亲以及一种称为致密性骨发育不全的罕见疾病。在有关精神疾病的材料中，我回顾了人们为一个躁狂抑郁症易感基因作图所付出的不平凡的努力。为了理解这个故事，人们需要知道基因作图的基本概念，这是一种易

于掌握的概念。我希望能以读者易于吸收而毋需过分努力的某种方式来传授一些遗传学的基础知识。

遗传革命将作为人类思想的伟大巅峰而载入史册。我们已经开始的征程将最终引领我们进入影响我们自身进化的世界。我希望这本书将使所有读者更深刻地感悟到我们正走向何方。

目录

第三篇　行为　是基因令我们如此吗?

第四篇　植物与动物　基因工程和自然界

第五篇　疾病　医学中的遗传革命

第六篇　两难抉择　遗传技术和个人选择

第一篇　历史

用 DNA 了解过去



林肯总统同麦克莱伦将军及一群官员在马里兰州的安蒂特姆。（照片由美国国会图书馆提供）

1. 亚伯拉罕·林肯
他患有马方综合征吗?

马方综合征

尽管没人能知道亚伯拉罕·林肯（Abraham Lincoln）的准确身高，但据记载他确实是一个罕见的高个子。南北战争期间的一名记者这样形容他："一个颀长、瘦削的男人，身高超过6英尺，稍稍有些驼背，下垂的长胳膊末端是一双相当大的手，那尺寸大大超过了手与脚本该成的比例。"同期的照片也证实他确实高于大多数男人。在一张著名的照片中，他站立着，远高过身材矮小的麦克莱伦（George B. McClellan）将军，其他个子较高的军官的帽子也不过才到总统下巴的胡须部位。我们对林肯的健康状况了解相当之少，但据说除了在心情极度沮丧时，他是一个相当有力气、精力充沛的人。

林肯的身高可能是一种遗传病的体征，这种遗传病被称为马方综合征（Marfan syndrome）。第一次指出这点的是一位洛杉矶医生，他也是偶然产生这种想法的。1962年，一名7岁的男孩被诊断患马方综合征后，这位医生开始在男孩的家族中寻找致病基因，结

果发现小男孩是莫迪凯·林肯二世（Mordecai Lincoln Ⅱ）的第8代嫡孙，而莫迪凯·林肯二世正是林肯总统曾祖父的曾祖父。这一发现并没有证明林肯总统身上携带有使男孩致病的那个基因的拷贝，但这是一个非常诱人的线索。

马方综合征——大约20 000人中就会出现一例——得名于一位法国儿科医生。1896年，这名医生首次报道了一个女孩患有严重的骨骼畸形。患有这种先天性疾病的人可能会出现各种各样的并发症，而所有这些并发症最终都可以归结为结缔组织病变。1914年，人们发现它有时还伴有眼球晶状体异位，但是直到20世纪40年代，医生们才发现患有马方综合征的病人会因为大动脉——从心脏输出血液的血管——破裂而猝死（并且是在相当小的岁数）。由于血管组织中存在遗传性的病变，数十年的血液冲击最终会破坏血管壁，从而导致猝死。

长期以来，我们只能推测马方综合征的致病机理，不过现在我们对此已经清楚了。1991年7月，三个研究小组同时报道发现了马方综合征的致病基因和致病机理。他们使用了多种细胞染色和基因作图技术，发现致病基因编码一种原纤蛋白（fibrillin），而原纤蛋白正是晶状体和大动脉壁的组成成分。进一步锁定这个结论的是两个病例——两个至今没有发现具有遗传病家族史的病人同时具有马方综合征的典型临床表现和原纤蛋白基因的DNA突变。这两个“个别病例”是他们母亲的卵子或父亲的精子发生一个新突变的结果。

像许多遗传疾病一样，马方综合征在其发病的严重性上存在差异。一个重要的原因是突变可以在该基因的很多位点上发生，而其中一些位点上的突变对基因所编码蛋白的损害会比另一些位点上的突变更大。第二个主要原因是组成人体整个基因组（遗传成分）的大

约 100 000 对基因* 中只有一对发生突变才会导致马方综合征。其他基因可以减弱或者加剧原纤蛋白基因突变的影响。有可能一个先天性原纤蛋白基因突变的人会像亚伯拉罕·林肯一样带有轻度的马方综合征表现，但依然健康。

考虑林肯的 DNA

1990 年秋天，马方综合征致病基因被发现的消息正在学术界传播。费城杰斐逊医学院分子医学研究所所长、结缔组织病变的权威普罗科普（Darwin Prockop）博士同华盛顿的国立健康与医药博物馆（National Museum of Health and Medicine）联系，申请获取一点馆藏的亚伯拉罕·林肯的组织标本进行 DNA 分析，以确定他是否真的携带了导致马方综合征的突变基因。

像肯尼迪被刺一样，林肯之死也是美国历史上最著名的事件之一。1865 年 4 月 14 日晚上，总统及夫人在美国陆军部一名可信赖的军官拉思伯恩（Henry Reed Rathbone）及其未婚妻的陪同下，前往福特剧院的包厢欣赏戏剧《我们的美国表亲》（Our American Cousin）。只有一名警察——帕克（John F. Parker）被指派在通往总统包厢的狭窄走廊上站岗。戏间，帕克竟然擅离职守找空位子看戏去了。利用这个空档，精心策划好袭击行动的二流南方演员布思（John Wilkes Booth）大步走进总统包厢，用一把小型的大口径短口手枪对准总统的后脑勺，扣响了扳机。从验尸报告看，手枪子弹打入头骨“斜向右眼前

* 国际人类基因组测序联合体（The International Human Genome Sequencing Consortium）2004 年 10 月 20 日公布的人类基因组序列，估计编码人类蛋白的基因数量为 20 000～25 000 个。而早在 2001 年 2 月公布人类基因组序列草图的时候，这个数目就已经从十多年前的 100 000 减少到了 35 000 了。——译者

进，穿过大脑停在了眼睛后部。沿伤口轨迹找到了一些骨头碎片，它们被子弹的冲击力带进大脑，最后嵌在大脑左半球的前叶上。”

林肯就这样倒下了。第一个赶到包厢的医生是年轻的助理外科医生利尔（Charles Leale），他赶到时总统已经没有任何生命体征了。发现头部伤口后，他迅速用手清理血块，来降低总统的颅内压，林肯开始呼吸了。随后，4名士兵迅速将总统移到剧院马路对面的一栋房中，房东是一个叫彼得森（Peterson）的男人。林肯的私人医生斯通（Robert Stone）和军医局局长巴恩斯（Joseph Barnes）不久也赶来了，并开始主持抢救。整整一夜，内阁成员们聚集在一起无助地等待着。最终，医生们取出子弹的努力宣告失败，他们一致认定总统所受的枪伤是致命的。林肯于次日清晨7时22分停止了呼吸。战争部长斯坦顿（Edwin M. Stanton）说道：“历史会铭记他的。”

处在那个阴暗时刻的人们意识到任何与这次暗杀有关的东西都会具有重大的历史意义，这并不奇怪。第一个试图救助林肯的年轻外科医生利尔后来写道，那个清晨他徘徊在雨中的华盛顿，发誓要将他那沾有总统鲜血的衬衣袖口珍藏下来。今天，那些袖口还被他的子孙们珍藏着。许多物品来自那个残酷的夜晚，现在都沉睡于华盛顿国立健康与医药博物馆（以前叫国家军事博物馆），其中包括巴恩斯医生用于取子弹的手术设备、子弹、林肯头上的两撮头发（大约180根）、重约10克的7块头骨碎片和验尸的病理学者柯蒂斯（Edward Curtis）医生留有血渍的袖口。所有这些物品都可能含有林肯的DNA——组成基因的物质。

我们应该检验林肯的组织吗？

DNA是一种相当坚韧的物质，如果能够避开恶劣的自然环境而

得以很好保护的话，它位于细胞核中的长长的双链结构可以保存成千上万年。即使随着时间的推移它的双链打开并且破损，但其中很短的一个片断也会携带重要的遗传信息。现在，科学家们已掌握了从极其微小的组织标本（甚至是一个细胞）中抽提、扩增和分析 DNA 的技术，这些技术是如此的高效有用，简直令人难以想象。现存的林肯头骨和头发标本很可能为我们的诊断提供足够的 DNA，而这些 DNA 也许可以被提取出来。这就是促使普罗科普博士向博物馆提出申请的原因。他推测只需要一小块骨头碎片，就可以获得足够的 DNA 来寻找原纤蛋白基因的突变。

由于麦库西克（Victor McKusick）博士的缘故[他曾于 1997 年获得极具声望的拉斯克奖（Lasker Award）]，我开始参与决策是否可以检测林肯的 DNA 以确诊其马方综合征。多年担任约翰·霍普金斯大学医学院首席医师，同时也是现代人类遗传学奠基人的麦库西克是一位儒雅而坚毅的学者。他在缅因州的一个农场中长大，是同卵双生子中的一个（他的孪生兄弟是缅因州高等法院的首席法官）。麦库西克怀疑正是这个原因驱动他选择了遗传学。在转向人类遗传学之前，他已经是一名成熟的心脏病专家。在得知麦库西克是世界上马方综合征方面的权威并且就在巴尔的摩附近工作之后，时任国立健康与医药博物馆馆长的法医专家米科齐（Marc Micozzi）博士自然要就普罗科普的申请征求麦库西克的意见。于是，他们两人决定组成一个委员会就这个问题提供建议。由于我本人兼有临床遗传学和法律学背景，麦库西克博士也邀请我加入了这个委员会。

1991 年 5 月 1 日，我加入了这个小组，其成员包括：白宫医生莫尔（Lawrence Mohr）、伊利诺斯州林肯法律文件项目的主管卡勒姆·戴维斯（Cullum Davis）、全国马方基金会会长威廉斯（Cheryl

Williams）、某博物馆馆长兼特殊藏品管理专家林内·波里尔·威尔逊（Lynne Poirier Wilson）以及美国武装部队DNA鉴定实验室的首席科学家和世界上最大的DNA库负责人威登（Victor Weedn）上校。我们都相信，现在我们要作出的决定是我们当中任何人都不曾作过的重大决定。

来自伊利诺斯州的民主党国会议员波特（John Porter）对博物馆可能批准对林肯的DNA进行研究深表忧虑。他正式要求我们回答以下4个问题：（1）这项申请与美国良好的学术和研究传统一致吗？（2）申请是否侵犯了林肯的隐私权或者他是否赞成公开个人的健康和医疗信息？（3）为了满足一个引人注目的公众兴趣而允许对具有重大历史价值的标本进行破坏性检测，对一个博物馆而言能被接受吗？（4）这个申请与自然科学和历史学等诸学科中职业道德的主流标准一致吗？

对第一、第三和第四个问题的答案是显而易见的。长期以来，学者们的兴趣集中在重要历史人物的健康状况和疾病是怎样影响其行为的问题上，这在历史学研究中已是一个很成熟的领域。关于这一点，我们只需要看看以下的事例就能明了。学者们对伍德罗·威尔逊（Woodrow Wilson）在任期内中风所产生的影响极有兴趣，对约翰·F·肯尼迪（John F. Kennedy）是否受阿狄森病（Addison's disease）困扰充满了好奇，而富兰克林·罗斯福（Franklin Roosevelt）是如何对待自身残疾的也引起了他们的兴趣。1980年，病理学家们发表了一份对过去的组织切片和石蜡包埋样品重新进行详细分析的结果，那个石蜡样品中包埋有1893年被医生秘密割除的格罗弗·克利夫兰（Grover Cleveland）总统的部分上腭肿瘤组织，分析结果表明，那个肿瘤不是恶性的。我们的馆藏品保存专家林内·威尔逊在确定DNA研究只需消耗很小的一块样本后，打消了原来的疑虑，断定破坏

极小一块骨头不会对收藏造成危害，也不会危及未来的研究。

要确定亚伯拉罕·林肯允许我们对他做什么，这才是真正具有挑战性的问题。尽管林肯的一生在历史上被研究得最多，但是仍然没有严格的历史证据来引导我们的行动。委员会中的林肯研究专家们找不到任何可供我们推测林肯是否支持这个实验的证据，包括任何行动和信件。然而，学者们的多数意见认为林肯并不是一个特别自我的人，无论在伦理上还是法律上的分析都没有对这项实验形成明显的阻碍，因为法律很早之前就认可公共官员和社会名人不能期望享有同普通人一样的隐私权。而且，一个人的隐私权随其死亡而中止，所以批准这个实验不会触犯任何明显的禁令。事实上，也没有任何活着的林肯直系后代会因为伟大祖先的DNA在死后被分析而感到被侵犯了隐私权。

麦库西克和威廉斯作出了巨大的努力，强有力地推动了实验批准的进程。他们指出，在我们生活的社会中有许许多多的残疾人，还有很多人患有马方综合征，他们都受到了明显或隐晦的歧视。如果实验结果是林肯——可能是美国历史上最受人尊敬的人物——患有遗传疾病，这个事实难道不能用来反对歧视、拥护人类平等吗?至少，当那些患上马方综合征的人，尤其是青年人，面对诸如外科手术等等他们必须遭受的痛苦时，这个事实难道不能帮助他们坚定克服困难的决心吗?尽管我们还不能确定我们就是正确的，但委员会成员们都坚定地认为，我们对林肯已经有了足够的了解，如果他还活着，如果他知道对自己的DNA进行检测可以帮助其他人，他会毫不犹豫地答应的。

在解决了馆藏和伦理问题之后，委员会又讨论了实施实验的科学家们可能要面临的技术障碍。1991年春天，麦库西克博士就这个问题与两位杰出的分子生物学家进行了讨论，一位是柯林斯（Francis

Collins）博士，他现在是国立人类基因组研究所所长；另一位是斯坦福大学教授弗兰克（Uta Francke）博士。他们认为实验中肯定存在挑战。当时对原纤蛋白基因的研究并不多。此外，一个或若干个编码结缔组织蛋白的其他基因异常也有可能造成马方综合征。因此，他们建议先让分子生物学家对几百个具有该病征的活体病人DNA进行研究，来确定是一些共同的突变导致了大多数病例，还是每个患病家族都有其各自的“私有”突变。如果没有办法完成这项分子水平的探索研究，那么检测林肯的DNA必将更加困难。所以，他们建议最好的方法是等待。我们同意了，并决定一年以后再考虑此事。

那天下午的晚些时候，麦库西克博士拿着一份会议记录走进了来自俄勒冈州的民主党参议员哈特菲尔德（Mark Hatfield，一位值得尊敬的林肯学者）的办公室。麦库西克将我们委员会的建议形容为一个通往未来实验的“有效绿灯”。全国的报纸都报道了此事，看来大部分人都支持委员会的决定，但也有一些例外。一位著名的生物伦理学家将这个想法斥为“偷窥者”。还有一位政治漫画家称如果林肯还在，他会说生物学并不重要，而人们努力去搞清楚生物学上的事实与追求政治平等是背道而驰的。一名国会议员认为委员会侵犯了林肯的隐私权，他将尽快起草一个议案来阻止这个实验，但后来这个提案并没有被认真地考虑。

1992年4月14日，也就是林肯遇刺的第127周年，委员会同一些支持他们的分子生物学家在华盛顿进行了第二次也是最后一次会晤。此间一年中，一种类马方综合征（先天性挛缩性蜘蛛指症，congenital contractural arachnodactyly）的致病基因被定位于5号染色体上。更为重要的是，对28个临床上被诊断为马方综合征的家族进行研究后表明，每个病变都是由15号染色体上的原纤蛋白基因缺陷引起的。而

对一些患有类马方综合征的罕见遗传病家族进行研究，却发现他们的原纤蛋白基因并不是“肇事者”。

委员会的第二次会议与第一次有着本质区别，会议讨论完全集中在实验技术的可行性上。随着所研究家族数目的增多，研究人员发现突变数目也在稳定增长，这完全在与会者的意料之中。因此，在没有研究整个基因之前，对林肯的DNA进行检测几乎是不可能的，而研究整个基因比确定一个明确的分子位点上是否发生过一次特定变化要困难得多。显然，现在仍然还不到推进实验的时候。要想从一小块骨头标本中提取出大量的DNA，就得有人先去完善DNA提取技术。威登博士推荐了他的实验室中训练有素的技术员。由于博物馆中收藏有一些南北战争时期士兵经过截肢手术留下的骨头标本，技术员们曾在这些不知名的骨头标本上练习DNA抽提技术。这样，研究人员可以估计从上百年历史的骨头中能够得到多少DNA。由于这些骨头被煮沸清洗过，其细胞中所含的DNA会比林肯细胞中的少，但还是可以帮助我们对林肯骨头材料的实际需要量作出保守的估计。

一个恼人的新问题出现了——如果实际需要的样本量大大超出原来的计划，怎么办？有一种可能的解决办法。全国各地都有一些家族声称他们手中存有溅上林肯鲜血的衣物。他们中间可能有抬林肯到彼得森房间的士兵们的后代，可能有抢救过总统的医生们的后代，但也可能根本就是假的。林肯的尸体解剖之后，博物馆藏有一些他的组织，为什么不用一点组织去做一个DNA指纹图谱，然后要求这些家族提交沾血衣片来做DNA分析呢？如果DNA图谱吻合，就可证实他们的血衣是真的，也就可以为后续诊断研究提供非博物馆样本的信息。米科齐博士同意这样做。最后，委员会一致同意等到原纤蛋白基因被透彻地研究之后，再开展我们的实验。

附　言

委员会最后一次会议距今已经 9 年了，我们仍然不知道亚伯拉罕·林肯是否患有马方综合征，也许还要等一段很长的时间才能知道。技术上的障碍仍然太大，我们不能保证可以成功地取得突破。如果当年对林肯进行了完整的尸体解剖，也许一些涉及他的大动脉形状和环境的记录可以为我们提供重要的证据，来支持或者推翻这种诊断争论，但当时的解剖仅仅限于打开他的头颅。直到 19 世纪 80 年代，完整的尸体解剖才被作为医学上的一种实践标准。麦库西克博士猜想林肯患马方综合征的概率为 50%，这对一种稀有遗传病来说已经相当高了。DNA 技术还在稳步地发展，我们从小块样本中提取大量 DNA 的能力也在不断完善之中。

用博物馆馆藏的林肯总统的组织生成 DNA 指纹图谱，来辅助鉴定来自全国各地自称是总统血液的样本，这方面的实验也没能进行下去。1995 年，美国国防部高级官员（博物馆藏品的最终权利代理人）压下了这类计划。当时的国防部正因为他们的 DNA 库收集了所有军人的样本而受到严厉指责。由于大多数民众担心这些样本的隐私权会被侵犯，军方担心检测林肯的 DNA 会加剧人们的忧虑。

如果林肯 DNA 的检验结果表明他患了马方综合征，那将为历史增添一个有趣的脚注。也许有人会说，林肯本来就随时可能因大动脉破裂而猝死，即使没有布思那只罪恶的手，他也不会活过第二任任期或者不会活到影响南方和解的进程。另一方面，他死时已经是 56 岁了，而从他的年龄和所表现出的精力怎么也看不出有什么明显的马方综合征的病征。也许基因在他身上已经发生了突变，但仅仅表现出这种遗传病的轻度病征而已。

1995 年的一桩诉讼为委员会的工作提供了一个奇异的案例。布

思的后代们请求巴尔的摩巡回法庭批准他们挖出布思的尸体残存物，以获取一些DNA样本用于检验那个尸体到底是不是布思的——这可以通过比较尸骨DNA和后代血液DNA来实现。开棺的主意受马里兰州高中教师奥尔洛沃克（Nathaniel Orlowek）和田纳西南方大学历史学家奇蒂（Arthur Chitty）所鼓动，他们称暗杀后的第12天，联邦军队在弗吉尼亚的鲍灵格林枪毙的那个男人并不是布思。他们编造的另一种说法是，布思逃脱了追捕并且在俄克拉荷马州的伊尼德生活，38年后他才在那里自杀身亡。

在申请人陈述之后，法官听取了反对开棺的公墓官员所请专家的证词。出版过一本关于暗杀事件著作的历史学家霍尔（James Hall）认为奇蒂的说法是“一派胡言”。而这源自1907年的一个恶作剧，当时一个名叫巴泰斯（Fennis Bates）的人写过一本书，声称自己正在出售的木乃伊是布思的遗体。法医专家斯塔尔斯（James Starrs）作证说，通过比较尸骨DNA和活着的亲戚的血液DNA并不能确定残存的尸骨是不是布思的，除非有人可以通过布思母亲那边连续的女性亲属线索，找到一个布思母亲的直系女性后裔。斯塔尔斯论点的基础是，要确定家族联系，一定要分析线粒体DNA。由于线粒体DNA只出现在卵子中而不出现在精子中，所以它只能由母亲传给女儿而延续。最后，法官没有批准开棺，但这个案子有朝一日也可能重新开庭。今天，如果存在一位布思父亲的直系男性后代的话，就可以通过比较Y染色体上的基因序列来解决这个问题，因为Y染色体是只由父亲传给儿子的。

假设有一天我们因为马方综合征检测了林肯的DNA，这将会作为先例而引出更为敏感的话题吗？生活中困扰林肯的最大的健康问题其实是“精神抑郁症”。已有充足的证据证明，在林肯的整个成人

岁月中，他一直在与抑郁症进行斗争。林肯的一生遭受了许多痛苦，特别是孩子们的死亡，包括在他入主白宫之后还有一个儿子夭折。但是，即使没有遭受这样巨大的打击，他也会不时地表现出沮丧。他有遗传性的抑郁倾向吗？我们的结论必须以家族研究为基础，包括研究分开养育的同卵双生子、比较被领养孩子与他们亲生父母的发病率以及被领养的孩子与其养父母的发病率等。结果表明，主要的精神抑郁疾病都具有重要的遗传因素。尽管现在还没有发现一个基因与抑郁症有关，但是，我们一定能找到那些使有遗传突变的人们易患此病的致病基因。

如果有一天我们确定林肯患有严重的遗传性抑郁症，那么我相信自己对他的评价将比今天还要高。我时常参观林肯纪念馆，每当我凝望他的那些被镌刻下来的名言时，就会想到他在那可怕的惊涛骇浪中被挑选出来驾驶这艘国家巨轮，不禁对他肃然起敬。是他，挽救了世界上最伟大的民主政治。生物化学意义上的抑郁却像一层层浓浓的灰雾笼罩着他。只要一想到他在努力实现民主政治的同时还要竭尽全力冲破这层层浓雾，我就开始痛恨自己的想象力。威登博士说过，对林肯的马方综合征的诊断也许会帮助今天患有这种遗传病的人。同样，这也将帮助那些患有严重精神抑郁症的人们。

他被我们千万次地压印在一分硬币上，他在5美元钞票的中央严峻地审视着我们，他在宏伟的纪念馆孤独而庄严地凝视着前方……林肯也许是美国历史上出现频率最高的人物形象。那是一张使我们联想到正义和坚韧的脸，一张承载着国家的愤怒和痛苦的脸。不考虑控制他躯体形成的DNA序列，他就是伟大的表型。



委拉斯开兹（Velázquez）所绘西班牙国王菲利普四世像，请注意他突出的下唇和下颌。（©纽约弗里克收藏馆）

2. 国王和王后
皇室家族的遗传疾病

孟德尔

遗传的基本思想——控制子代基本性状的物质由生殖细胞传递并且这些物质在世代传递中保持不变——是由一名在布尔诺（现属捷克共和国）的圣奥古斯蒂尼安（St. Augustinian）修道院里进行独立研究的摩拉维安（Moravian）修道士发现的。

孟德尔（Gregor Mendel）于1822年出生在一个农民家庭，他一定从小就是班上最好的学生，因为只有这样才能解释为什么他出身卑微却在日后取得了巨大的成就。像许多除了智慧再没有其他资源的人一样，是神父为他指明了一条通向学术之路。他的高中物理老师弗朗兹（Freidrich Franz）在推荐他去圣托马斯修道院时说道："就学习物理而言，他几乎就是最好的。"1848年，在担任神职后不久，孟德尔被派往一所乡村教会学校担任代课老师。有趣的是，尽管他没有通过成为一名正式教师的国家考试，但主考官们推荐他去大学进修。在维也纳大学学习了两年（1851～1853年）的数学和物

理之后，孟德尔返回布尔诺，又一次参加了教师资格考试。也许是因为疾病的缘故，他再次失败了。此后，孟德尔就在修道院中过上了一成不变的生活，并不时地充当代课教师。从事这些工作他肯定是非常成功的，因为1868年他被选为修道院院长。然而，也就是在1854～1865年这10年间，孟德尔在这个修道院的小花园里完成了改变世界的科学发现。

现代遗传学是今日自然科学的一栋摩天大厦，它的基石却只是孟德尔当时的一篇小小论文。1865年2月8日和3月8日的两个晚上，孟德尔向“布尔诺自然科学学会”的成员们宣读了他的论文。1866年，这篇论文刊登在学会毫不起眼的刊物上。这份刊物的订阅量只有120份，而且这篇论文也有将近35年没有被人引用过。孟德尔自己此后也只发表过一篇有关植物育种方面的论文。1869年，他报道用山柳菊属（*Hieracium*）的植物作研究材料时不能证明遗传物质的颗粒本质，但他在研究豌豆（*Pisum sativum*）时已确证了这一性质。

我们不知道为什么孟德尔要对遗传进行详尽的研究，但我们却知道他为什么选择豌豆，因为他想要挑选一种满足以下条件的植物：耐寒的一年生植物，易于生长；严格的自花授粉，昆虫不能获得其花粉进行异花授粉；具有一定数目、比较成熟的且有明显物理差异的品系。他比较容易得到的豌豆品系有高茎和矮茎，花有白色和红色，种子有圆形和皱形，种子颜色有绿色和黄色等。10年间，他培育了上百株豌豆，都是将两种具有明显相对性状的品种进行杂交。他的聪明之处就是在几代间追踪这些杂交结果。随后，他收集每个杂交株的种子，第二年再分别将它们播种。这样，随着时间的推移，他就可以观察这些来自特定杂交种子的植株性状了。

无论他怎样将高茎豌豆与矮茎豌豆杂交，其子代豌豆都是高茎

的。但当他将这些子代杂交时，他发现子代中大概每三株为高茎时就有一株跟它们的矮茎祖父母差不多。当他将矮茎植株与矮茎植株杂交时，不管是子一代还是子二代都是矮茎的。在重复数百次类似的实验之后，孟德尔从实验结果推断，高茎豌豆植株中有一种因子从亲本向子代代代相传，而且这个因子对于矮茎豌豆植株相应的因子而言是显性的。所有的杂交子代都带有一个因子，他推断如果这个因子在两个亲代的种子中都存在，那么子代中将会有矮茎植株，且矮茎植株在其后裔中出现的概率是 1/4。由于高茎植株掩盖了矮茎因子的表达，孟德尔就将矮茎因子称为隐性的。孟德尔又在其他 6 种容易分辨的性状上重复育种实验，这些性状包括花的颜色、种子形状和种子颜色。每一次他都能证明两种对立性状中的一种相对另一种来说更显著。他在 1865 年的论文中总结了所有这些工作的结果，提出了遗传的颗粒性质以及显性和隐性性状的概念。

20 世纪 20 年代，当遗传学家们重新检查孟德尔的原始数据时，他们发现孟德尔研究的大量豌豆数据与 3∶1 的期望比值符合得太完美了。有人诽谤孟德尔欺天罔人，或者怀疑他的助手在知道了他的假说之后修改数据以使孟德尔满意。但是，如果孟德尔的工作有假，那只能说明孟德尔不知何故推断了颗粒遗传说，然后再寻找证据来支持，这就更令人佩服了。因为没有任何证据证明他的发现是受了别人工作的启发或者引导，不像多数科学探索，他的工作是史无前例的。直到 1900 年另外 3 位植物学家各自研究发现孟德尔遗传定律之前，完全没有任何已发表的文献与孟德尔关于颗粒遗传的工作相近，而那 3 位植物学家再次发现孟德尔遗传定律则标志着现代遗传学的开端。

颗粒遗传说被重新发现之后，在许多物种（尤其是动物）育种工

作中得以广泛研究。1906年，“基因”这个词首次被用于描述一种单一的、不变的遗传特性。在1910年之前，孟德尔遗传学说已经取代了融合遗传学说（指遗传得到的性状由两套遗传成分的完全融合物控制），并支配着19世纪后半叶的生物学思想。

人们自然对怎样将孟德尔的发现应用于人类有着浓厚的兴趣。美国纽约冷泉港实验进化站主任达文波特（Charles Davenport）就是最早也是最积极地将遗传新学说应用于人类的学者之一。他和同时代科学家们通过追溯家系来将孟德尔遗传定律应用于人类。孟德尔做的是在亲本——子一代——子二代间追踪遗传因子的传递，而他们则从子代开始向亲本做回溯性研究。他们寻找具有明显特征的家族，并试图在家族中向上追溯这些特征。这可不是一件容易的事。病历记录往往很少，照片大概也只能得到两代人的。对了解哪些身体状况可以反映单个显性基因而言，信息实在是太少了。

显性基因

1905年，美国解剖学家法拉比（W. C. Farabee）报道了人类显性遗传的第一个例子——一个大家族中约有一半的成员是先天性短指（手指比正常人短）。这个家族是一个短指女人的后裔，已经超过了4代，其中36个人有这种“家族手指”。1917年，英国病理学家德林克沃特（Edward Drinkwater）撰写了一份令人惊异的详细报告，证实了人类的显性遗传。他曾经为一名因第一节和第二节指骨融合而手指异常短小的男人作过检查。那个男人是什鲁斯伯里的第一位伯爵（生于1390年）的直系后裔，据他说他父亲和祖父的手指也是相同情况。由于当时正在修理家族墓室，需要打开伯爵的坟墓，这就为德林克沃特检验伯爵的尸骨提供了机会。结果发现，已经死去很久

的伯爵的指骨也明显短于常人——证明那个罕见的显性基因在这个家族中已经存在14代了!

比起伯爵，国王和王后们的案例更适于人类遗传学的早期研究。因为直到19世纪初叶，皇室中的个人或家族的任何异常身体特征或者奇怪的医学问题，会比同时代的其他任何人更有可能被记录下来。也许最早的关于遗传疾病的证据就是在埃及法老的坟墓中找到的（可能由近亲结婚造成）。几个世纪以来，埃及王朝都习惯于兄弟姐妹或者其他近亲间结婚。因为法老们被认为是神灵，所以皇族血统之外没有人能与他们婚配。20世纪初，当欧洲考古学家们打开尼罗河沿岸的皇室坟墓时，他们发现了法老家系尸骨中的先天性畸形，这很有可能是两个隐性基因作用的结果。

从1278年到第一次世界大战末一直统治着现属奥地利领土的哈比希特斯堡王朝为我们提供了一个显性表型（指由一个或若干个基因形成的可辨别的外在性状）最著名的例子，它是一个或很多个基因与环境相互作用的结果，被遗传学教科书普遍采用。这个古老的家族似乎起源于鹰城堡，这座城堡位于瑞士北部，建造于1020年，现在已是一片废墟。哈比希特斯堡王朝从1438年开始统治神圣罗马帝国，直到1806年灭亡。

15世纪，一位波希米亚公主嫁入哈比希特斯堡王朝，同时带来了一个显著影响脸型的显性基因。关于这个表型的最早证据也许是一块大奖章显示出的马克西米利安一世（Maximilian I，1459～1519年）的脸部轮廓。他那明显尖削的下颌和突出的下唇在他的后裔中反复出现。哈比希特斯堡家族的脸部异常狭长，而且局部嘴唇不能合拢，看起来并不漂亮，但他们并没有要求宫廷画师将画像处理得柔和一些。查理五世（Charles V）国王和阿尔布雷克特（Albrecht）大

公的肖像都明显地暴露了这些与众不同的脸部特征。除此之外，那个显性基因好像没有其他影响，也就是说它没有阻止其携带者们牢固地统治奥匈帝国好几个世纪。

乔治三世

失去了殖民地的英国国王乔治三世（George Ⅲ）经常要承受一种显性遗传疾病所带来的剧烈痛苦。那是一种相当罕见的遗传疾病，虽然现在已被人们所熟知，但在18世纪晚期，它还完全是一个未解之谜。1760年10月25日，他的父亲突然死去，22岁的乔治三世继承了王位。在新国王身边的是比特郡的第三位伯爵斯图尔特（John Stuart）。他是一位苏格兰人，作为奥古斯塔（Augusta）公主（威尔士王子的妻子、新国王的母亲）的亲信，在18世纪40年代成为重权在握的大臣。加冕之前的几年，年轻的乔治一直生活在比特郡伯爵的羽翼之下。加冕后的几年他也是通过比特郡伯爵的眼睛去分析世界形势。在乔治三世登基初期，他的疾病使得比特郡伯爵拥有了巨大的权力。

据当时记载，乔治三世曾十分努力地学习怎样做国王，但在1765年冬天他得了一种怪病，整整3个月一直无法行动。1762年在一次感冒之后他第一次患上这种病，这次是第二次也是更为严重的一次。该病症状很复杂，也令人困惑。在发病的不同时期，国王的症状表现为便秘、腹绞痛、胸痛、胃痉挛、皮肤损伤、令人担忧的数脉*、大汗淋漓、快速时而结巴的讲话、关节肿大、味觉失灵、易怒、幻觉、错觉和暂时性的精神错乱。在很多时候，当他的尿液

* 指急促的脉象，即快速的、节律整齐的心律失常。——译者

被盛置在尿壶中时，尿液的颜色会变为深红色、紫色或者葡萄酒的颜色。人们一度认为他快要死了。由于他的皇后还没有生下过一男半女，所以 1765 年国王这场突如其来的病造成了巨大的政治恐慌，使得 5 月就通过了一个摄政权法案（在没有子嗣的国王死后指定王位继承人的法案）。

学者们根据乔治三世的医疗记录和同时期的其他记录作出了诊断——他患的是急性间歇性卟啉病（acute intermittent porphyria）。卟啉病是由于血红素生物合成途径中共同作用的 6 种酶中的一个缺失而引起的一组疾病，可分为 6 种，急性间歇性卟啉病就是其中的一种。人体中从肺部向组织细胞运输氧的红细胞的重要组成成分是血红蛋白，而血红素正是血红蛋白的核心，它对细胞呼吸周期起关键作用，也使血液呈现红色。由于每分钟都有上百万的红细胞被消耗掉，所以我们的身体在不断地生成红细胞。通常，肝脏细胞利用血红蛋白的分解产物来制造新的血红素。

患有急性间歇性卟啉病的病人由于合成途径中的酶缺失而不能合成新的血红素。奇怪的是，有些携带着缺陷酶基因的人并不发病，然而另一些人却不得不承受巨大的痛苦。因为某些情况下这种病是隔代表达的，这就强烈暗示了环境是极其重要的促发因素。今天，科学家们已了解到当一种化学物质——δ-氨基-γ-酮戊酸（δ-aminolevulinic acid，ALA，由血红蛋白分解产生）的浓度过高时，就会产生这种疾病的症状。δ-氨基-γ-酮戊酸对神经系统的毒性非常大。所以 δ-氨基-γ-酮戊酸的水平过高差不多就是导致乔治三世精神错乱的直接原因。有一种环境因素会促使那些携带突变基因的人发病（可能由 δ-氨基-γ-酮戊酸浓度升高引发），那就是酗酒。尤为不幸的是，当国王遭受病痛折磨之时，饮用白兰地酒被用作一项治疗措施。

尽管卟啉病中任何一种的发病率都小于1/10 000，但它们非常出名，这也许要归结于在欧洲一些与世隔绝的村庄中流传了几个世纪的民间传说。在那些村庄中，有的家族患有另一种卟啉病——先天性红细胞生成性卟啉病（congenital erythropoietic porphyria）。与乔治三世在成年后患上的那种卟啉病不同，这一种卟啉病是先天性的，病人从出生开始就对阳光极度敏感，接触阳光后不久皮肤就会产生水疱。若干年后他们的皮肤和指甲会因为不能发生代谢变化的血红素的沉积而变成褐红色，尿液也会呈血红色。患者因为对光敏感也容易产生一些精神方面的问题。很自然地，他们只能昼伏夜出。很容易地，经过民间几百年的经验积累，村民们会以他们对这些不幸患者的观察为蓝本编撰出一些关于吸血鬼和狼人的传说。

急性间歇性卟啉病在同一家族不同成员身上表现出的症状是多种多样的，即使是在一个病人身上的表现也不可预知。英国皇室家族的情况就是这样。这种疾病是显性遗传的，学者们已经从乔治三世向上追溯到了苏格兰的玛丽皇后（他相隔6代的曾祖母）。许多传记作家都描写过她的行为，尤其是她极端愚蠢地密谋杀害她的表亲伊丽莎白一世，这一疯狂行为导致她于1587年被处以死刑。我们已能肯定玛丽的儿子詹姆士一世患有急性间歇性卟啉病，有记载称他的尿液呈紫色（由于尿液中含有未发生代谢变化的含铁色素）。当然，他的症状好像并不太严重。在乔治三世的曾祖父（乔治一世）、祖父（乔治二世）和父亲[威尔士王子弗雷德里克（Frederick）]身上没有发现任何症状。乔治一世在67岁时去世，生前非常健康；乔治二世的身体也很好，在77岁时死于心脏病突发；弗雷德里克走在他父亲的前面，在44岁时突然死于肺病（被解剖过）。因此，直到乔治三世，这个致病基因才又在英国皇室家族

中表达出来，在此之前它至少已经被 8 代人携带过。

尽管已经有些晚，但乔治三世的病还是被确诊了。1966 年，英国病理学家麦卡尔平（Ida Macalpine）和亨特（Richard Hunter）在《英国医学杂志》（British Medical Journal）上发表了他们对乔治病情记录的详细分析结果。在病情最为严重的时期（1788～1789 年的几个月），大臣们违背了国王的意愿将他送进一所私人精神病院，精神病院的负责人、精神病学先驱威利斯（John Willis）是一个“疯狂的医生”。当国王情绪激动无法控制时，威利斯有时会用紧身衣束缚住国王。他对泻药很有信心，所以通常他会用这种比较仁慈的方法使国王安静下来。他许多时间是跟助手一起陪着国王在乡间散步。我们不知道这些方法是否对国王有帮助，但至少要比那些宫廷医生的措施好得多。国王从 1788 年 6 月 11 日发病后，开始周期性地精神错乱，几度濒临死亡，但到了 1789 年 2 月中旬他很快痊愈了。在这 8 个月的时间中，有一名皇家医生密切关注国王的病情，作了大约 40 册笔记，这有可能是 18 世纪最大的一份医疗记录。

1801 年，乔治三世再一次发病。病历显示他明显地表现出精神错乱。他不能集中注意力，经常无法控制地哭泣，行为偏执，比如不停地搓手帕，不断地抱怨镜子中的人不是自己。他的医生作出的最大努力就是给他放血以及每天晚上给他喝白兰地，最后他还是康复了。虽然国王在 1804 年又犯了一次很严重的病，但他再一次奇迹般地康复了。不幸的是，他的精神状况反复恶化。1810 年，他被诊断为永久性精神病。

尽管乔治三世一直在遭受着病痛的折磨，他还是活到了 82 岁。除了维多利亚（Victoria）女王外，他是统治英国时间最长的君主。他最后一次发病是在 1811 年。令人感兴趣的是，在乔治三世 1804

年、1811年发病以及1820年病危期间，他的大儿子威尔士王子并没有陪伴在他身边，而是同样遭受着病痛折磨。就在1811年，人们曾担心他们两人会相继死去。几乎可以肯定的是，威尔士王子也患有急性间歇性卟啉病，只不过他表现的症状稍微轻一些而已。

在清楚知道18世纪的医学状况后，我们就不难明白为什么在乔治三世长达50年的病史中，医生们面对他的5次重度发病和多次轻度发病均束手无策。皇家医生们的优点是，他们意识到了自己的无知，只能在国王发病时密切观察病情进展并将国王隔离到安静的乡村。他们做得最糟糕的是（尤其是在病发严重时期）给国王重复放血以及采取诸如喝马奶之类的毫无价值的治疗方法。

当乔治三世的判断力受到卟啉病的影响时，他还依旧决策国家大事或者是指派大臣代他行使权力，这种情况肯定经常出现。许多人都很想知道，1765年间英国与北美殖民地关系的恶化是不是受到国王那几个月疾病的影响。我们当然不能把这种最终导致革命战争的事态发展归结于他的疾病，但是乔治三世很可能一度意识恍惚，致使他如此偏执、决不妥协，而他在清醒的时候也许不会那样坚决。无论如何，意识恍惚不可能对缓解恶化的形势有任何帮助。

X连锁基因

孟德尔明确地描述了基因遗传三种经典模式中的两种——显性遗传和隐性遗传（参见第3章）。人们又花了大约50年的时间才弄清楚第三种模式——伴性遗传或X连锁遗传的科学原理。人类基因都分布在23对染色体上，其中22对是常染色体，1对是性染色体。女性的性染色体由两个X染色体组成，而男性则为一个X染色体和一个Y染色体。Y染色体上携带着决定性别的基因，但是与巨大的X

染色体相比，Y染色体上携带的基因相当少。 其后果是两性间存在巨大的差别。 如果一位妇女遗传了一条携带有隐性致病基因的X染色体，那么几乎可以肯定的是她另一条X染色体上的等位基因会阻止这个致病基因的表达，但如果一位男性遗传了一条携带有致病基因的X染色体，他的Y染色体上没有相应的基因可以抵消致病基因的表达，他就会发病。

人们在搞清楚X连锁致病基因的遗传机制之前已记录了对它的实践认知。 公元2世纪的犹太法典就为那些家族中有人死于割礼*时大出血的男孩制定了相关条文。 法典规定，如果一位妇女已有两个儿子因出血过多而死，则禁止对这位妇女的其他儿子实施割礼。此外，她姐妹的儿子也不能实施割礼，但这些男孩同父异母的兄弟们仍要施行割礼。 详细的规定直到1820年才出台，此时一位德国医生已认识到如果一位妇女的父亲患有出血性疾病，那么即使这位妇女不表现这种症状，她也会将这种疾病遗传给她的儿子们。 大约在1910年，当一些遗传学家开始研究实验动物特定性状的遗传规律，而另一些开始为果蝇基因在染色体上定位时，学者们逐渐明白犹太法典的规定可以用一种假设来解释，即影响血液凝结的基因一定位于X染色体上。

19世纪中叶，科学家们已经开始渐渐掌握X连锁遗传的机制。此时，另一位长寿的英国君主维多利亚女王降生了，她携带有几乎是历史上最著名的突变基因。 今天，欧洲皇室家族后裔中的许多人都患有血友病。 通过追溯家谱，我们很容易发现，所有患上血友病的

---

* 在犹太教中，“割礼”指用石刀割损男婴的阴茎包皮，是加入犹太教的标志。 ——译者

人都是维多利亚女王的后裔，而她的祖先中却没有这种病例。因此，女王母亲的卵子或父亲的精子必定携带了凝血因子Ⅷ（以科学家们破解血液凝结机制的日期命名，但是之前他们已经确认了这个酶的作用）编码基因的新突变。维多利亚女王只是一个致病基因的携带者，她不可能知道她会带给子孙后代们患病的风险。

血友病是一种常见的严重凝血障碍性疾病，发病率约为1/10 000。像大多数遗传疾病一样，血友病最糟糕的是在病人的一个基因上可能会出现几百种不同的突变。由于编码一个蛋白的DNA序列一般是由成千上万个被称为碱基的化学物质组成的，其中一个碱基发生变化就可能导致缺陷蛋白的出现。根据突变的不同程度，血友病可分为轻度、中度和重度：轻度血友病患者只有在受到重伤后才有严重出血的危险；中度血友病患者会由微小的伤口而引发严重出血；重度血友病患者经常会自发性地关节出血，这在以前还会引发严重的骨骼问题。在凝血因子Ⅷ疗法（定期注入血浆来补充凝血因子）没有发展完善之前，患上重度血友病的孩子一般都会死亡。

然而，医学上产生巨大进步的凝血因子Ⅷ疗法在20世纪80年代曾经酿过悲剧。那时，特别是在法国，血液来源没有得到很好的监控，结果一些孩子因为输血感染了艾滋病病毒，最终死于艾滋病。今天，我们要感谢遗传工程技术可以让我们利用微生物生产出大量纯净的凝血因子Ⅷ。这种疗法虽然还有一点过敏的风险，但却不会感染艾滋病。今天，即使是患有重度血友病的孩子也会因这种疗法而获救。

毫无疑问，维多利亚那严重突变基因的最著名代表是她的曾外孙——俄国皇位继承人亚力克西斯（Alexis）。维多利亚的女儿艾丽斯（Alice）遗传了母亲那条带有突变基因的染色体，她没有发病但是

却将这种突变基因又传给了她的女儿，这个女孩长大后嫁给了俄国的察尔·尼古拉斯二世（Gar Nicholas Ⅱ）沙皇。当皇后发现儿子亚力克西斯得了严重的血友病，并且清楚当时的医疗条件对这种病毫无办法之后，她开始转向别处寻找帮助。当时，一个会神秘的占卜和咒术的修道士拉斯普京（Rasputin）在上层贵族中颇受好评，皇后相信了他，并且让他为亚力克西斯王子治病。也许是因为拉斯普京成功地使用了催眠术，王子的病情好像有了好转。拉斯普京在骗取了皇后的信任之后，开始插手宫廷事务，并且他干预的范围越来越大。他一度曾是俄国政坛最有影响力的人之一。几乎可以肯定，在拉斯普京当权期间，他所纵容的荒淫无度、颓废糜烂的生活加速了沙皇时代的终结。不久，俄国就爆发了无产阶级革命。让我们作一个有趣的假设，如果维多利亚的凝血因子Ⅷ基因不曾突变，那么近代欧洲的历史进程又会有怎样的改变呢?

基因突变会对人体产生怎样的影响？急性间歇性卟啉病、血友病或马方综合征（见第1章）都为我们提供了最生动的例证。那些关于历史上著名家族的致病基因的故事，帮助我们认识了遗传疾病，使我们今天对基因行为有了更深入的理解。经典孟德尔式的遗传疾病是遗传学进程中的灯塔，当先驱们在漫漫黑夜徘徊茫然之时，它为先驱们点亮了希望的光芒；当先驱们在未知的旅程中苦苦求索之时，它又为先驱们指引了前进的方向。但是基因之间的相互作用、显性和隐性的生化作用决不仅仅只限于遗传疾病。从我们细胞诞生的那一刻开始，它们就以非常微妙的方式反应亿万次、几亿万次，直到细胞死亡。就像我们今天所看到的，分子生物学家们所能发现的秘密一定会越来越多。



亨利·德·图卢兹-洛特雷克。［©博泰（Georges Beaute）］

3. 图卢兹-洛特雷克
一位有基因缺陷的艺术家

1997年的夏天，我有机会带全家人去巴黎度假。在我们带回家的小纪念品中有一套很特别的酒具杯垫，每一个上面都描画有一栋巴黎的著名建筑，包括埃菲尔铁塔、巴黎圣母院、圣心堂、凯旋门、圣佩勒教堂以及红磨坊。红磨坊是巴黎郊区一个非常华丽的歌舞夜总会，建于19世纪80年代。它之所以可以与其他标志性建筑相提并论，在一定程度上是由于一位天才印象派画家的影响，这位画家的人生道路非常曲折，而他辉煌而短暂的艺术生涯只持续了不到20年。

命运为亨利·玛丽-雷蒙·图卢兹-洛特雷克·蒙特法（Henri Marie-Raymond Toulouse-Lautrec Montfa）编织了一张异常复杂的网，他生来注定要受到歧视，但又靠自己大胆的画风和表现蒙马特下层社会的招贴画赢得了艺术世界的尊崇。亨利1864年生于一个贵族家庭，他是这个家庭的第一个也是唯一的一个男孩，他的父亲是一名放荡不羁的骑士和猎人，母亲则虔诚善良、不爱交际，与他的父亲形成了巨大的反差。据说在妻子分娩的那个晚上，阿方斯（Alphonse）伯爵兴奋

地祈祷妻子能生个儿子，因为这样他就能训练出一个未来的狩猎伙伴。声名狼藉的阿方斯是古老的图卢兹伯爵和洛特雷克子爵的后裔，而洛特雷克子爵的祖先曾是国王的表兄弟。妻子德·塞莉瑞丝（Adele Tapie de Celeyrais）来自一个稍稍逊色的家族，但她的祖母拥有一个占地3500英亩的葡萄园。年轻的塞莉瑞丝被阿方斯伯爵在军事方面的活跃表现迷住了，她的父母也将社会地位和财富看得比人品更为重要，因而促成了这段姻缘，但不久他们的婚姻就破裂了。对我们的故事至关重要的是，这对夫妻还是一对表兄妹。

血亲和隐性基因

在遗传学家开始他们的研究之前，民间的智者很早就意识到近亲之间婚配存在风险（指不育和子女有缺陷）。美国的许多州至今还禁止第一代表亲间结婚，即使是今天，第二代表亲间的婚姻也要经特许才会被天主教会承认。但也有一些人如德鲁兹教派就赞成叔叔—侄女这样的婚姻，他们认为近亲结婚是一种增强家族纽带的途径。事实上，基督教也是禁止近亲结婚的主要宗教。中国人反对来自两兄弟的子女间婚配（遗传学上称为平行表亲通婚），但不反对来自兄妹或姐弟的后代间的结合（交叉表亲通婚）。这并没有什么遗传道理，因为这两种情况中的婚姻都具有相同的关联系数——丈夫和妻子平均每8个等位基因中就有一个是相同的。在他们的精子或卵子的100 000个基因中，大约有12 500个是相同的等位基因。

第一代表兄妹结婚后的子女比那些非近亲结婚的子女遗传获得同一个基因的两个相同拷贝的可能性要大得多。遗传上关系更近的结合（我们称之为乱伦）的结果是后代拥有更高比例的相同等位基因。在很少见的兄弟姐妹结合的案例中，他们孩子的所有基因对的四分之

一是由一个特定基因的两个相同拷贝（纯合子）组成的。少数已报道的有关乱伦的研究确认后代患有先天性遗传疾病的概率非常高。普遍的观念认为亲属间婚配生出的孩子不是卓越的天才就是严重的残疾。在亨利·玛丽-雷蒙·图卢兹-洛特雷克·蒙特法的案例中，这两种预言都得到了印证。

一个世纪以来，遗传学家们在近亲结婚对后代健康的影响问题上所持观点一直摇摆不定，要评估血亲间联姻的风险依然十分困难，而理论上的益处现在几乎没有讨论过。20世纪初，许多科学家已经相信近亲婚配生出智力障碍孩子的风险极大，但能支持他们观点的研究太少。他们的理由是，我们每个人一定携带一些等位基因，当它们单个出现时没有什么风险（也许还会带来好处），但当它们配对时（通过父母双方遗传获得）就会造成严重的后果。

群体遗传学家估计我们每个人都携带4～5个遗传致死基因，当它们以单拷贝形式存在时对我们是无害的，但是如果两个拷贝同时出现就会导致死亡或者很可能使我们丧失生育能力（不育就是遗传上的死亡）。任何特定遗传致死基因的单个拷贝不表达出疾病的原因很简单，因为这个拷贝所在的一对等位基因中，另一个“正常”拷贝所编码的蛋白质足以抵消这个不正常蛋白质所造成的缺陷。在已研究的大部分案例中，人类好像只需要正常蛋白质一般水平的10%。因此，即使一个“坏”等位基因减少了50%的输出，也还有一组安全编码足以缓冲。

表亲婚配的子女所拥有的一套基因来自他们父母极其相似的两个基因组（一套完整的基因）。如果这对表兄妹的一个共同祖先携带了有害变异，那么从统计学上讲他们都携带这个拷贝的可能性要比非近亲大得多。因此，他们的子女遗传获得这个“坏”基因的成对拷

贝的可能性也比非近亲婚配子女大得多。对直系血亲婚配（例如父女相奸）所生子女的研究非常之少，但还是可以证明这些子女的遗传疾病发病率比平均发病率要高得多（大约 40%）。这支持了近亲婚配存在遗传风险的论断，但并不能说明其普遍性。

由于历史上人们大部分时间是生活在一个小圈子里的，所以近亲婚配在那些年代中应该相当普遍。人类包容了这种做法，但我们不知道应该付出怎样的代价。几乎可以肯定的是，有许多近亲婚配的后代都未能存活下来。就在一个世纪以前，直到有汽车出现时，第一代表兄妹的婚配在欧洲和美国依然十分普遍。研究欧洲教堂的记录表明，19 世纪末期的大部分人还是选择那些在他们周围 15 英里以内长大成人的异性作为配偶，许多人都是和自己村子里的邻居结婚。配偶和自己是第二代或第三代表兄妹的现象很常见，第一代表兄妹夫妇也不难看到。

20 世纪以来，第一代表亲婚姻的数量持续下降，这一趋势使得学者们可以开始研究近亲婚配对后代健康的影响。最近，两位杰出的群体遗传学家比特尔斯（Alan Bittles）和尼尔（James Neel）综述了全世界关于第一代表亲婚配影响的文献。与早期的评估相反，他们推断普通人在胚胎晚期或儿童期只携带 1 或 2 个致死基因。如果情况果真如此，那么第一代表亲婚配产生潜在遗传缺陷的风险极小。人们因此会对第一代表兄妹婚配放心一些，但对可能生出严重残疾儿童的父母来说不会有任何安慰。

比特尔斯和尼尔不能排除许多致死等位基因在早期就造成胚胎死亡的可能性（甚至早到连怀孕都未被发现）。学者们可以通过比较同一文化背景下近亲结婚和异族通婚的生育能力来进行这方面的研究。如果近亲结婚的生育率显著低于后者，就能反映早期致死基因

的影响。从他们的研究中还得出另一个有趣的结论——人类生殖细胞DNA的大部分变化对功能无甚影响。

图卢兹-洛特雷克：一个古怪的人

图卢兹-洛特雷克家族是典型的近亲婚配，这在19世纪的法国贵族家庭很普遍。亨利的祖母和外祖母是姐妹，母亲的兄弟娶了父亲的姐妹为妻。这种结合方式连同长子继承权（地产由第一个儿子继承）是大量不动产的根本保证，而这些不动产又构成了家族巨大财富的基础。

亨利父亲的家族非常强大，家族成员身体健壮、极富艺术细胞，但行为古怪。亨利3岁之前是这个家族溺爱的中心，其成长并不寻常。他并不多病，却很虚弱。据那个时期的照片、家庭信件和熟悉他的人回忆证实，亨利是一个身材矮小瘦弱的孩子，脑袋却很大。他6个月大时只有10磅重。一位传记作家说亨利的母亲十分担心他的囟门（新生儿头顶部开着的地方，通常在第一年中长合），因为他4岁时囟门还是大开着的。实际上，这是他骨骼畸形的信号。在他童年早期的照片里，他确有一颗异常宽大的脑袋。他说话时口齿不清，胳膊和腿都非常短。在他的大家庭中，两次婚姻出生的16个孩子中4个都具有严重的骨骼异常，亨利只是其中之一。他们肯定是由于遗传了一个“坏”基因的成对拷贝所造成的（隐性遗传疾病）。

亨利3岁时即表现出了绘画天赋，但他在整个童年中生长异常缓慢。在学校，他的学习成绩出类拔萃，绰号叫“小个子”。同学们喜欢他不计较自己残疾的态度，经常抬着他，这样他就不会因追赶伙伴们而精疲力竭或者发生危险。随着时光的流逝，他却落后得更多了。当他13岁时，身高只有4英尺8英寸。尽管他才华横溢、个性

随和，但他那原本想要培养一个健壮猎人的父亲仍然掩饰不住自己的失望，渐渐疏远了儿子，直到最后也没改变。而他的母亲则将自己一生的心血都倾注在儿子身上直到儿子死去，她遍访一个又一个医生，但他们所能提供的只有安慰和骗人的伎俩，例如将亨利绑在一个架子上不断地拉伸四肢，以刺激他的生长。

亨利 13 岁时身体太过虚弱以至于要拄着拐杖走路。1878 年 5 月 30 日，他从一张矮椅子上起身时摔倒了，这样摔一下，普通人根本不会受伤，但是却造成了他的左腿大腿骨骨折。不到两年，当他在花园中散步时，又因为滑进了一条小沟而导致右腿大腿骨骨折。在绝对卧床休息和夹板治疗之后，这两次骨折都愈合了，但他的生长也因此而结束——他站起来时只有令人羞愧的 4 英尺 11 英寸高。

步入青春期后，图卢兹-洛特雷克看起来好像更丑了，鼻子变宽，嘴唇加厚，腿弯成了弓形，有人说他的手太大，与短小的胳膊不成比例。他顽强地与残疾进行斗争。一个夏天，他在尼斯连续进行了几个星期的行走、游泳和骑马锻炼。用他自己的话说，他游泳“像只癞蛤蟆，却又快又好”，但他还是不能参与他父亲热衷的运动——骑马和打猎。当他 14 岁时，残酷的现实明显展示在他的面前——残疾将伴他终生。尽管她的母亲依然深爱着他，但家族内外的其他人开始将他排挤出贵族社交圈。毫无疑问，亨利永远也不会有门当户对的婚姻。阿方斯伯爵很早就作出了决定，他立下遗嘱将他在法国南部大量的田产都留给了亨利的妹妹阿利克斯（Alix）。

在此之后，亨利开始沉浸于艺术之中。1880 年，15 岁的他已经画了 300 幅素描和大约 50 幅油画。这年夏天，他和母亲（已与亨利的父亲分居）搬到了巴黎。第二年春天，他就该参加学士考试了。在那个年代，学士学位是贵族男子受教育的终点。然而，亨利到了

巴黎之后不久就开始整天泡在普兰斯托（Rene Princeteau）的画室里。37岁的普兰斯托是亨利家的朋友，已享有极高的艺术声誉，尤其不寻常的是，他患有先天性耳聋，但他成功地战胜了残疾，令所有人为他赞叹。普兰斯托能够读唇语，而且经过一点练习人们也可以听懂他的发音。在亨利到巴黎的第一年中，普兰斯托把他看成自己的儿子，并且通过亲身经历告诉他，他可以成为一个什么样的人。亨利马上放弃了正规的学校教育，全身心地投入到绘画中去，这使得他没有通过第一次学士考试。出于对母亲的尊重，他设法让自己认真对待并通过了第二次考试。

亨利在艺术领域里迅速地成长起来。在普兰斯托的鼓励下，一年之内他又进入了法国美术学会会员博纳（Leon Bonnat）的画室学画。受年轻艺术家们的感染，亨利很快就沉浸在享受咖啡的快乐之中，并开始酗酒和迷恋巴黎的夜生活。巴黎的波希米亚区——蒙马特越来越吸引他，他也在那里频繁出现。

19世纪80年代末期，亨利开始转向借平版印刷术而发展起来的街头广告艺术。他的第一幅招贴画《红磨坊》（Moulin Rouge）完成于1891年，虽然它突破了主流的艺术风格（也许正是因为这样），还是立刻引起了强烈的反响，取得了巨大成功。在他的画中，主题一般占据着前景的四分之三，这种大胆的画风在法国招贴画领域统治了十余年。图卢兹-洛特雷克不畏世俗的眼光，愿意为任何委托人创作，而不管这个委托人是谁。19世纪90年代中，他为作曲家的乐谱和饭店的菜单画过插图，为书籍杂志设计过招贴画，为剧院上演的作品制作过布告板，还为家具商店和自行车工厂起草过广告。他的作品带有鲜明的反学院派风格，深深地吸引着整个巴黎。

当他逐渐年长并且意识到与女人建立正常关系的希望越来越渺

茫时，亨利只能从酒精和遍布蒙马特的妓院里寻找安慰，而且这种情况变得越来越严重。他把妓女当成朋友，在她们身上挥金如土，有时连续几个星期都泡在妓院中。据说，他曾连续几个月住在歌剧院附近的磨坊街5号，那是一个奢靡的高档妓院，以拥有不同历史时期风格的房间而著名，这些显然也是为了满足一些常客的幻想。在那里，他被人亲切地称为“亨利先生”。当女人们不当班的时候，他与她们一起进餐，而且他为那里的很多女人和豪华房间都作过画。他在那里捕捉到的场景——女士们、洗衣工、妓女们接受身体检查或是慵懒地坐着等待下一个客人，都是他反映下层社会作品中的重要部分。他画了很多女人的画像，据推测他那时的几百张素描都未被公开。在生命快走到尽头的时候，他已经完全被酒精控制了。他有一次在画室搬迁时将87幅作品留给了房东，并说“它们没有任何价值”。

即使酗酒超过20年，图卢兹-洛特雷克还是撑到了30多岁。他患有很严重的牙病，在一次醉酒坠楼中，他摔断了一块锁骨。他还感染了梅毒，患上了神经梅毒。他曾经一度对酒精的依赖非常严重，使得他的朋友和家人不得不将他送进疗养所，为挽救他的生命作最后的努力。一次震颤性谵妄症发作之后，情况看似渐渐好转，但很快又复发了。

1901年，20年来的酗酒和梅毒的侵蚀彻底耗尽了他的健康，洛特雷克离开了巴黎与朋友维奥（Paul Viaud，亨利的母亲雇他来帮助亨利戒酒）一起去波尔多过冬。从这个时期开始，他的艺术作品都明显地反映出深深的沮丧。著名招贴画上那些清晰明亮的色彩不见了，取而代之的是灰色、黯淡、沉重的素描，画里的景象都暗示着绝望和死亡。8月，在一个海滨小镇，洛特雷克中风了。他被送到

他母亲位于马洛梅的庄园中，在那里他陷入了昏迷，并于9月9日去世。正如他把母亲喻为自己的全部生命一样，亨利死时母亲陪伴在他的身旁。他的父亲也在旁边，但据一个故事说，亨利最后说的话就是叫他“老傻瓜”。

虽然亨利身患残疾（也许正是因为这一点）、生活放荡，但他留下了几百幅油画和使他声名鹊起的招贴画以及几千幅素描。他的父亲不相信儿子的作品是伟大不朽的，因而放弃了自己对作品的继承权。今天，那其中的两幅作品在巴黎多尔赛美术馆顶楼入口的位置熠熠生辉，巴黎多尔赛美术馆是世界上收藏法国后印象派画作最多的博物馆。亨利的母亲死于1930年，她的后半生都致力于在法国阿尔比创办图卢兹-洛特雷克博物馆。现在，那里陈列着图卢兹-洛特雷克的许多作品。

致密性骨发育不全

侏儒这个术语最早用来描述一个人身材很矮，四肢和躯干不成比例。可以造成侏儒的遗传因素有很多。直到最近，临床遗传学家们用来归类和研究患病者的主要方法还是拍摄X光照片以及观察临床特征。有一些类型（如畸形侏儒症）通常是致命的。如果一个幼儿的肋骨骨架太弱以至于不能帮助肺部进行正常的舒张，那么这个幼儿可能会因呼吸衰竭而死。但有一些形式，例如相当普遍、已经被熟知的软骨发育不全症（早期在图卢兹-洛特雷克身上曾被误诊），与长寿、健康和生殖是不矛盾的，只是病人的体形会奇怪一些。

80年来，病理学家曾推测过亨利残疾的原因。大部分的猜测是软骨发育不全症、成骨不全症（患者的骨头几乎没受到压力也会骨折）和骨骼发育不良（长骨生长板异常），但这些猜测都缺乏有力的

证据。1962年，两名杰出的法国医生马罗托（Maroteaux）和拉米（Lamy）将一种侏儒类型命名为致密性骨发育不全（意思是骨密度大），并宣称法国艺术巨匠图卢兹-洛特雷克的残疾就属于这种遗传疾病，从而引起了人们的极大关注。亨利身体情况的记录好像与他们的活体病人的特征相符。除了腿骨脆弱易骨折之外，患有致密性骨发育不全的人一般体形很小，但是头颅很大，前额尤其宽大，并且还有牙病。虽然很多医生都怀疑这种死后的诊断，但是结论就这么下了，图卢兹-洛特雷克还是被归入了一个群体——死后很久才被作出遗传诊断的名人们。在遗传学课堂上，当我们举例说明近亲婚配的恶果时，他有时会被提及。教授们推测他的父母双方都“贡献”了一个可以导致致密性骨发育不全的等位基因的拷贝或者是可以使骨骼生长和坚韧度异常的其他等位基因拷贝。

1995年，一个遗传学研究小组——包括纽约西奈山医学院的盖尔布（Bruce Gelb）和德斯尼克（Bob Desnick）——重新燃起了人们对致密性骨发育不全的兴趣。他们采用新的DNA作图技术对一个有许多患病成员又有很多近亲通婚的阿拉伯家族进行研究，发现“肇事”基因定位于1号染色体长臂上的一个很小区域。就在他们报告这个关于致密性骨发育不全基因定位的科学发现的同时，一个出版过图卢兹-洛特雷克传记的艺术史学家弗雷（Julia Frey）发表了一篇评论。虽然她对历史数据的解释引起了人们对诊断的怀疑，但全面来看，我觉得历史材料是支持遗传诊断的。

1996年，纽约小组成功地克隆了致密性骨发育不全的致病基因，说明了这种遗传疾病是由编码组织蛋白酶K的基因缺陷引起的。这个蛋白质的功能是服务于破骨细胞的，破骨细胞主要负责溶蚀、重塑骨骼（尤其是在骨生长时）。患者的破骨细胞可以完成溶蚀任务，但

由于他们的组织蛋白酶K不能正常工作，所以破骨细胞不能继续完成它的任务。由于致密性骨发育不全这种疾病本质上只是破骨细胞病变，所以它还有治疗的可能性，可以通过破骨细胞移植或者基因疗法（参见第20章）治疗。

我们可以确定图卢兹-洛特雷克患的就是致密性骨发育不全吗？答案是不能。那么我们有可能作出肯定性或者是排除性的诊断吗？答案是可以。这里存在两种可能性。如果对亨利妹妹的后裔——假设诊断是正确的，他们就有2/3的机会遗传得到等位基因的一个拷贝——的血液样本进行DNA分析，表明他们携带了组织蛋白酶K突变基因的一个拷贝，则可以推测诊断是正确的。再如若亨利的后裔们成功地获取了法庭批准，可以挖掘出画家的遗骸，那么对骨头碎片的DNA检测就可以提供给我们一个决定性的答案。领导致密性骨发育不全分子机制研究小组的德斯尼克医生认为图卢兹-洛特雷克是致密性骨发育不全患者。他与亨利家族后裔就解决这个诊断问题的可能性进行了商讨，但亨利的后裔们不愿意自己被检测，也拒绝挖掘画家的遗骸。

有些遗传学家喜欢将亨利·图卢兹-洛特雷克作为例证来证明近亲结婚的恶果，却很少提及他的祖先中有众多天才的艺术家，这样做似乎有些片面歪曲事实。弗雷的书中写道："亨利的前三代祖先都表现出了显著的艺术天赋。他的曾祖父让-约瑟夫·德·图卢兹-洛特雷克（Jean-Joseph de Toulouse-Lautrec）曾作过几幅家族人物肖像，虽然很少但却很出色。"很自然，由于他是一名贵族，所以这种天赋对他来说只是一项爱好，成为一名专业画家是不可想象的事情。据家庭通信显示，他的两个叔叔也都是天才的业余画家。当然，没有一个基因能够控制一个人能否成为出色的画家，但亨利没有经过任何

辅导，在3岁时就已经能够画得很好了。成人之后，他的艺术作品因其肢体的残疾而更加令人印象深刻，他的残疾肯定影响了他的画笔。事实上，他作画时都要使用加长的画笔，这样才不至于坐得离画板太近。但是，他的油画和素描都充满了惊人的活力，极具表现力。

有了家族历史可供考据，学者们就难免想要考证图卢兹-洛特雷克的酗酒是否也有遗传基础。关于这个家族对酒的酷爱和他们酒量的传说流传了几个世纪，但亨利对酒精的依赖似乎超过了所有这些传说中的祖先。是他父母的结合导致了他这种易患病的体质吗？我们永远不会知道。从许多真实的故事中可以看出，亨利的父亲很可能是一名躁狂抑郁症患者。如果真是如此，那么亨利患上这种会驱使患者酗酒的疾病的概率是很大的（由患病父母遗传给儿子的概率是10%）。重度酗酒在躁狂抑郁症患者中非常普遍，人数超过了其他抑郁症患者。也许，图卢兹-洛特雷克陷入酒精不能自拔，一部分原因就是这种遗传疾病。如果是这样，令亨利患上致密性骨发育不全的那2个有缺陷的组织蛋白酶K编码基因也未必是导致他酗酒的元凶了。

今天，物理治疗和整形外科都有了很大的发展，在一定程度上帮助了致密性骨发育不全的患者们。但是，我们不可能再找到另一个患者能像图卢兹-洛特雷克一样，身患重疾、生活在生命边缘却又如此激情投入地在红磨坊作画，努力去捕捉巴黎的精髓。尽管受残疾和酗酒的羁绊，但他还是在不足20年的艺术生涯中总共创作了737幅油画、275幅水彩画、368幅版画和招贴画以及5084幅素描，这还不算一些被他毁掉或是散落于19世纪末巴黎妓院和舞厅的作品。当人们浏览图卢兹-洛特雷克的画册或是漫步于阿尔比博物馆时，他们一定不敢相信图卢兹-洛特雷克是一名重度残疾人士。



沙皇尼古拉二世一家。（©伦敦新闻画刊档案照片）

4. 遗骸
DNA与尸骨

罗曼诺夫王朝

1995年6月5日，莫斯科恩格尔哈特分子生物学研究所42岁的分子遗传学家伊万诺夫（Pavel Ivanov）带着一个不同寻常的包裹走进了位于美国马里兰州罗克维尔市的美国军事病理研究所，包裹里装的是俄国最后一位沙皇尼古拉二世（Nicholas Ⅱ）的弟弟朱可夫（Georgij）大公的一块腿骨和一块胫骨。朱可夫大公1899年死于肺结核，当时年仅28岁。11个月之前，在俄国东正教主教的监督下，法医专家从彼得斯堡的圣保罗与圣彼得大教堂里大公的意大利大理石石棺中取出了一些遗骨。伊万诺夫还带来了另外两件奇怪但很珍贵的东西：从日本一家博物馆取来的一小缕布条，它来自一块据说留有尼古拉二世血迹的手帕；还有一束头发，据说是在尼古拉二世小时候剪下的，之前它被珍藏在圣彼得堡皇宫的一个小盒子里已有几十年时间了。这位俄国科学家希望对这些物品的DNA分析可以解开近代俄国历史上一个悬而未决的问题：尼古拉二世及其家

庭到底遭遇了什么事?

俄国东正教之所以批准开棺是因为外面盛传罗曼诺夫王朝最后一位沙皇及其家人的遗骸已被鉴定，但他们需要确凿的证据来证实这些尸骨。长期以来，人们一直认为尼古拉二世全家在1917年7月被列宁下令处决了。电影制片人里亚博夫（Geli Ryabov）和地质学家阿夫多宁（Alexander Avdonin）在乌拉尔山脉的叶卡捷琳堡发现了一个很浅的墓穴。人们从墓穴中找到了9具支离破碎的尸骨并认为其中5具是尼古拉二世家庭的5位成员的遗骸。朱可夫大公骸骨样本的真实性已经不用怀疑，如果从他提供的骸骨样本中提取出的线粒体DNA的分析结果与那些推测是尼古拉二世尸骨中提取出的DNA分析结果一致，那么这9具尸骨碎片就可以被认定是尼古拉二世家庭成员的。

据当年的行刑队队长尤罗夫斯基（Yakov Yurovsky）在1917年给莫斯科的官方报告上说，行刑队共处决了11个人：沙皇、皇后、他们的5个孩子、3个仆人和1名家庭医生，这个数字与1995年找到的9具尸骨相矛盾。不过可以解释，因为尤罗夫斯基报告在决定掩埋这些尸体之前他们已经焚烧了其中2具。当然，尸骨数目上的矛盾也间接支持了一则民间传闻——沙皇的女儿安娜斯塔霞（Anastasia）* 诡异地逃脱了处决。

尼古拉二世遗骸的确认是一个重大的历史和政治事件，起码它为俄罗斯东正教会改葬罗曼诺夫王朝最后的统治者提供了证据。这一事件充满了宗教色彩，沙皇家庭的隆重葬礼能够巩固国家并且加强东正教会在后共产主义俄罗斯的影响。

1995年夏天之前，政治因素一直阻碍着人们去证实叶卡捷琳堡

---

* 关于安娜斯塔霞逃脱处决而流落民间的传闻，曾被多次改编成电影、电视及动画，这些作品都给了这则传说一个美好的结局。——译者

处决事件（仅肉眼观察头骨和其他尸骨就可以看到致命的打击、刺刀伤口和子弹痕迹）。尽管这个墓穴在1979年就已被发现，但直到1991年苏联解体和叶利钦就职后，政府才批准对墓穴进行挖掘。莫斯科的法医和骨骼专家阿布拉莫夫（Sergei Abramov）医生用了整整一年的时间收集了700块骨骼碎片，组装成9具尸骨。经过艰苦的分析，他确信这些尸骨是沙皇尼古拉二世、他的家人和仆人的，但他认为要完成这项20世纪特殊任务的唯一方法是让更多专家来确证其推论。

1992年夏天，佛罗里达大学的法医病理学家威廉·梅普尔斯（William Maples）和一些牙齿鉴定以及毛发分析方面的专家应叶卡捷琳堡当地专家的邀请一起来研究这些遗骸。就在几个星期之前，伊万诺夫博士作为俄罗斯卫生部代表与英国内政部法医部门达成协议，委派给英国科学家吉尔（Peter Gill）博士两项任务，即确认这些骨骼是否属于尼古拉二世家庭的部分成员；如果是，则进一步确认这些骨骼的DNA分析结果是否与现存的英国皇室后裔的DNA分析结果相一致。英国伊丽莎白二世（Elizabeth Ⅱ）女王的丈夫爱丁堡大公菲利普（Philip）亲王就是沙皇皇后亚力山德拉（Alexandra）的外甥。因为从菲利普亲王到亚力山德拉和她的孩子，母系血缘没有中断过，所以用亲王的DNA可以验证这些骨骼，而且他也同意提供自己的血液样本。

从年代久远的骨头中提取DNA并进行鉴定的尝试始于1984年。当时，樋口（Russell Higuchi）——改进PCR（聚合酶链反应，可以从极其微小的原始样本中扩增出大量DNA的一种技术）的科学家之一——成功地从140年前的斑驴（最近才灭绝的一种看起来像是马和斑马杂交所生的动物）骨头中获得了线粒体DNA序列。一年

以后，一位意大利科学家从埃及木乃伊克隆出DNA，这种成功的实验不断进行着。另一次巨大成功的实例是从佛罗里达一个极度淤积的湖中出土了约7000年前的177具古人尸骨，其中91个大脑保存完好，科学家就从这些脑组织中克隆出古人类的DNA。人们推测那个地方是原始文化中的祭祀地点。那些尸体得以保存完好的部分原因是湖底的低氧环境。到了1992年，法医学家和分子人类学家对古DNA已进行过充分试验，他们渴望接受任何挑战，尤其是希望得到大块的骸骨样本。

从1992年9月到1994年初，吉尔博士及其研究小组一直试图从每具遗骸的大腿骨碎片中提取DNA，并通过比对DNA序列来确定这些遗骸哪些属于同一个家庭。用所能提取到的少量细胞核DNA就能证明成年男性尸骨中的一具是这堆尸骨中3个年轻女性的父亲的遗骸。这符合罗曼诺夫沙皇家庭的情况。还有一些问题亟待解决，但没有足够的细胞核DNA可供完成分子实验。

研究小组只好转向线粒体DNA。细胞核外面包围着细胞质，线粒体就在细胞质中。每个线粒体都含有一条小的环状DNA（16 569个碱基对），上面的基因都是关键基因，其中一些基因所编码的蛋白质对细胞能量工厂的运转起至关重要的作用。进化生物学家们推测线粒体是古老的亚细胞生物体的残余或者就是几亿年前侵入到高等生物体内并经过长期演化后与高等生物共生在一起的单一细菌。也就是在最近10年，我们开始认识到有一大类遗传疾病是由线粒体基因突变所致，而且它的遗传并不遵从孟德尔定律。

由于精子中没有发现线粒体，所以线粒体DNA是严格的母系遗传。在人类历史上，它由母亲传递给子女们。因此，线粒体DNA提供给科学家们一个强有力的工具来研究人类家庭的起源和扩散。科

学家们通过比较线粒体 DNA 序列差异可以估计出不同人种的分化时间。差异越大，分化时间越早。实际上，线粒体 DNA 已经成为人类分化的一种有效的生物学记录。

让我们通俗地解释最近的一份科学报告吧。理论上，所有人都可以向上追溯到一个共同的母系祖先，她生活在 20 万年前的非洲。有记者报道说，从世界上 5 个不同地理区域的 147 个人身上提取线粒体 DNA，通过研究这些线粒体 DNA 的 7 个区域可以证明人类夏娃的真实存在。科学家们根据不同人种之间的序列差异构建了系统发育树，即根据线粒体 DNA 序列的分歧度（本质上是突变随时间的积累）来构建表示物种间亲缘关系的树状图。在系统发育树根部，它的分枝都集中到主干——一种祖先线粒体 DNA 型式上，其他分枝都是从这种型式分化出来的。科学家们推断具有这种线粒体型式的女人就是我们最古老的女性祖先。

那些来自俄罗斯的尸骨可以提供丰富的线粒体 DNA。经分析，被假定为亚力山德拉皇后和她 4 个女儿的骨骼样本的线粒体 DNA 与菲利普亲王的线粒体序列非常吻合。下一步就是要找到尼古拉二世现存的亲属，这样法医学家就可以鉴定沙皇尸骨的真伪。尽管寻找其亲属并不容易，但科学家们最终还是找到了两位健在的沙皇亲属——沙皇姐妹的女性后裔谢勒梅特夫-斯菲里（Xenia Cheremeteff-Sfiri）和苏格兰的第三位法夫公爵卡内基（James Carnegie），他是沙皇祖母家族的后裔。他们两位都同意捐献血液样本以供检测。检测结果表明，这两位亲属的线粒体 DNA 序列十分吻合，但出乎吉尔意料的是，他们与先前假定的尼古拉二世骨骼样本的 DNA 序列并不吻合。吉尔博士仔细比对了 DNA 序列，发现假定的沙皇线粒体 DNA 序列的 16 169 位点上既有碱基 C 也有 T，而谢勒梅特夫-斯菲里和卡内

基的 16 169 位点上只出现 T。一个细胞的细胞质中会出现不止一种线粒体 DNA，因为上百个这样的亚细胞结构通过人类的卵子在世代间传递，其中任何一个都有可能发生突变。

吉尔小组进一步分析发现，尼古拉二世有两种形式的线粒体 DNA（通常称为异质性），这种情况并不罕见，但在这个案例中它给沙皇尸骨的定案投下了小小的阴影。虽然科学家们还在继续寻找其他的途径，但他们已经准备给这些尸骨下结论了。1995 年 7 月，科学家发表声明，宣布 DNA 研究已经认定这些尸骨属于沙皇一家，准确率达到 98.5% 以上。威廉·梅普尔斯（William Maples）博士及其同事迅速对这一声明提出了质疑，他们说如果两个后裔的样本被污染了也会产生同样的结果。于是，俄罗斯东正教不愿接受这样的结果作为决定性证据，他们默许科学家们提取尼古拉二世的弟弟朱可夫大公的尸骨样本，并再次进行检验。

1995 年秋天进行的又一轮 DNA 检验确证了先前假定的尼古拉二世尸骨的真实性。在美国军事病理研究所的 DNA 分析实验室中，伊万诺夫和同事们向人们展示了分析结果，大公的线粒体 DNA 序列与假定沙皇的序列精确匹配，甚至在 16 169 位点上碱基 C 和 T 的配合也是如此。因此，异质性这个在第一轮检验中的障碍成为了第二轮检验中至关重要的证据。女伯爵谢勒梅特夫-斯菲里的线粒体 DNA 在 16 169 位点上不匹配的原因可以很容易地用“瓶颈”假说解释。简言之，人类卵子线粒体中只有部分可以传递给下一代。如果有两个不同的线粒体群体（定义为 DNA 序列上存在微小差异），那么这种可能性只能说明一群人是一个血统而另一群不是。

这个故事最为人熟知且流传最广的部分还有待解决。一位名叫安娜·安德松（Anna Anderson）的女人直到 1984 年在弗吉尼亚的一所疗

养院去世时都一直自称是尼古拉二世那个逃脱了厄运的小女儿安娜斯塔霞。1979年，安娜·安德松做了一次外科手术，她的一段肠子留作了弗吉尼亚一所医院的病理标本。吉尔博士通过研究这份标本证明她根本就不是沙皇的女儿，而与一名叫尚科埃斯卡（Franziska Schangkoeska）的人的侄外孙是亲戚。这个一生都自称是沙皇女儿的人（人们也一度以为是这样）实际上出生于一个波兰工人家庭。

也许安娜·安德松会很高兴地知道，只要我们向上追溯得足够远，我们每个人的家谱上都会出现一两个贵族祖先。你看，我们有2个父母，4个祖父母，8个曾祖父母和16个高祖父母。如果我们向上追溯20代（约400年，并假设没有不育的情况），理论上我们会与2^{20}位祖先有关系，这大约涉及1 048 576个人，其中某个人可能是贵族家庭的一员，或者至少是有钱人。

如果再继续上溯10代，又加上200～250年，那么理论上我们会有10亿位祖先，但这个数目已超过了曾经生活在地球上的人类总数。我们怎么看理论推测与现实之间的差距呢？事实上，你只需要上溯10代以上，就会发现你与各种各样的人都成了远亲，也许其中包括你最憎恶的邻居。不管你喜欢不喜欢，我们都在一个人类大家庭，我们共享一样的祖先。向上追溯足够远，你可以找到许多高祖父母，通过他们你就与各种各样的亲戚连在了一起。如果从古代骨骼中提取DNA以及通过研究这些DNA来确定亲缘关系的技术有更大的发展，我们就有可能为几乎所有已发现的较近人类化石（如5000年以内）找到现存的后裔。事实上，成功就在眼前了。

切德人

1903年，洞穴探险者在英国西南的切德峡谷发现了一具完整无缺

的男性骨骼。通过对洞穴内物品的考古学研究，学者们推测这个男人生活在5000年以前。稍后，碳测时法（测量骨骼内放射性物质衰变的方法）测定他死于大约公元前7150年。牛津大学的分子生物学家赛克斯（Bryan Sykes）是古DNA方面的专家，他也是第一批从年代久远的骨头中提取出DNA的科学家之一。1995年，他的工作引起了一份英国报纸的兴趣，报社请他尝试去寻找这个切德人（Cheddar man，那具化石的名称）现存的后裔。那年夏天，赛克斯刚刚完成了对一具在意大利和奥地利边界的冰河中发现的冰人（约4000年历史）的DNA研究。现在，赛克斯又接受了这个切德人的挑战。

切德人的监护者照例也很吝啬。他们只允许赛克斯取走化石的一颗牙齿。赛克斯小组又用一把钻子从牙本质区钻取了一块核心样本，从中提取出了意想不到的大量DNA。经过几个星期艰苦的研究，他们已经信心十足。一经构建出切德人的线粒体DNA序列图谱后，他们就立即开始着手寻找切德人的后裔。搜寻工作遵循了一些基本逻辑。他们招募到一批志愿者，就他们所知这些志愿者世世代代居住在切德或者切德附近。经过面试，研究小组请其中20个人提供了血液样本。塔吉特（Eldrian Targett）是当地的一位历史教师，住在离洞穴仅一英里的地方。令他万万想不到的是，他与有9000年历史的化石同是一个女性祖先的后裔。至少目前看来，塔吉特拥有最古老的祖先，甚至比那些久经研究的皇室家族的祖先更为古老。当塔吉特的妻子得知自己的丈夫与一个穴居人的亲缘关系时，她揶揄丈夫说："也许这可以解释他为什么那么喜欢牛排。"

切德洞穴属于巴思（Bath）爵士——英国最富有的人之一。巴思爵士对线粒体研究很感兴趣，要求赛克斯也分析一下他的DNA。我和蓝眼睛、红脸颊、十分顽皮的赛克斯教授曾在一个维多利亚时代风

格的饭店一同进餐，他向我透露爵士的男管家与古尸的关系比他的主人更近。据猜测，这位爵士可能极其渴望拥有一个比上议院任何其他成员都古老的血统。

赛克斯成功地为一个活着的英国人和一具9000年前的尸骨建立起家族联系，由此引发了媒体的狂轰滥炸。英国小报更是赋予低级趣味以新的空间。一份报纸为这个故事配了一张照片，里面有两个穿袒胸装的模特举着仿石器时代的斧子。连惯常严肃的科学杂志都在以推测获取多久之前的完整DNA可以解决生命起源的问题来取悦读者。可以说，《侏罗纪公园》（Jurassic Park）引发了人们对史前的幻想，而切德人研究又为这个幻想插上了翅膀。

克赖顿（Michael Crichton）读到有关分子生物学家成功地从昆虫化石的消化道里提取出DNA的报道，这些昆虫粘死在变硬的琥珀中，但却被完整地保存了上千万年，他遂产生了《侏罗纪公园》的构想。按逻辑推测，古老的蚊子应该吸恐龙的血，所以可以想象蚊子胃部应该含有恐龙DNA的序列。但是，要联想到通过拼接成百上千的小碎片来重建已灭绝物种的基因组却是一个巨大的飞跃。不可能所有的序列都存在（即使在小碎片中），即使存在，拼接难度也超越了目前的技术水平。

从几百万年前的生物遗骸中提取DNA的报道并非都是准确的。赛克斯是否定大部分已有相关研究的科学家之一。持否定意见的学者将这些报告往好里说归因于科学上的草率，往坏里说就直接归结为欺诈。决定空气和水分子对DNA作用（氧化和水解）的物理化学规律为保持DNA的完整性设置了一个上限——大约10万年。除非在琥珀中，物质也许能很好地被保存下来。但是，到1997年，一组英国科学家报道尽管他们小心谨慎地付出了巨大努力，但还是未能从一大

批琥珀标本中提取出任何DNA。他们的报告与先前宣称获得成功的大部分研究形成了鲜明的对比。重新检查那些已发表的论文后，赛克斯断定那些实验宣称找到的DNA实际上都是现代污染产物。一个案例中的古DNA几乎可以肯定就是一段人类线粒体DNA。赛克斯认为另一个实验宣称从2000万年的木兰属植物叶子化石中发现的DNA就是现代木兰的DNA。看来，我们不太可能从10万年以前的标本中提取大段的DNA。

然而，还是有足够的历史窗口可供我们探索无穷无尽而又引人入胜的人类历史。比如，线粒体DNA已被用于研究许多重要的历史问题，起码比研究巴思爵士是否是切德洞穴家族成员要重要得多。1995年，洪都拉斯的考古学家发现了一座皇家墓穴，他们认为墓穴里有玛雅科潘王朝（Mayan Copan dynasty）的统治者基尼齐首领（Kinich Ah Pop）的遗骸。环境证据已证明那些遗骸就是基尼齐的，但为了进一步确认其皇族血统，科学家们将从他的骨骼中提取DNA进行比对，这样他是玛雅贵族成员的证据将更加有力。在西班牙，艺术史学家和遗传学家们希望通过寻找迭戈·委拉斯开兹·德西尔瓦（Diego Velazquez de Silva）的坟墓并迁葬其遗骨来庆祝这位伟大画家的400周年诞辰。1999年初，考古学家们就在埋葬委拉斯开兹的地方——圣胡安教堂原址上的拉马尔斯广场进行挖掘。他们希望能够找到委拉斯开兹坟墓的遗迹并通过比对骨头碎片DNA与画家现存后裔的DNA来鉴定尸骨。在世界范围内，考古学家们开展类似的工作已有很多年了。

戈尔茨坦（David Goldstein）博士是牛津大学的一位遗传学家，为了使人们对犹太人的游牧生活方式有更深入的认识，他一直致力于研究广布的犹太人的遗传特征。1999年，戈尔茨坦博士报道了一

个惊人的发现。在非洲南部有一个讲班图语的黑人部落伦巴，他们世代口口相传是一个叫布巴（Buba）的男人带领他们走出朱迪亚的。他们有许多犹太人的风俗，例如割礼。他们也不碰猪肉和一切像猪的动物的肉。戈尔茨坦及其同事证明9%的伦巴男人的Y染色体上有一段DNA序列与众不同，具有祭司——犹太人的牧师，相传是摩西（Moses）之兄亚伦（Aaron）的后裔——的特征。有趣的是，这些伦巴男人可分为12个组，其中资格最老的一组中有53%的人具有祭司DNA标记。遗传学的证据与伦巴历史文化相结合有力地支持了他们有犹太人祖先的传说。

对尸骨的DNA分析甚至还可以用来解释死因，它可以作为一种探查形式来为一些历史事件提供参考意见。《路加福音》（Luke）第4章27节中记载，耶稣基督在约旦河流域治愈了一个患有麻风病的叙利亚人纳曼（Naaman）。1994年，考古学家在杰里科附近山谷的约翰浸礼会古修道院里发现了一些尸骨，碳测时法显示这些骨骼已有约1400年的历史。伦敦大学的微生物学家斯坦福（John Stanford）和外科医生施皮格尔曼（Mark Spigelman）从尸体趾骨已干掉的骨髓中提取了DNA。利用麻风分枝杆菌（Mycobacterium leprae，引发麻风的细菌）作为DNA探针进行检测，科学家们推断这些尸骨确实属于一个患有麻风病的男人，这就确证了公元600年约旦河流域存在麻风病。

施皮格尔曼认为这种细菌探查工作还可以回答许多重要的问题。比如说，梅毒是起源于旧大陆还是新大陆？长期以来，历史学家声称是哥伦布（Columbus）船上的水手将这种病毒带到美洲的。如果从一具15世纪之前的骨骼中探查出螺旋菌（引发梅毒的微生物，形状是拔钻形或螺旋形）的DNA，则立刻就可以驳倒这个论断。

具有更重大意义的是利用分子生物学分析去破译引发1918年流

感的RNA病毒的遗传密码。RNA是与DNA极其相似的分子，RNA携带其分子命令到细胞质并在那里引导蛋白质装配。那次流感导致美国超过60万人以及全球2500万人死亡。由于RNA病毒离开寄主会变得非常脆弱，所以能找到引发1918年流感罪魁祸首的完整拷贝的地方非常之少，其中一个地方就是挪威朗伊尔城煤矿村庄附近的几个坟墓。

1918年冬天，在那里工作的7名健康的年轻矿工感染上流感，没几天就死了，他们很快被埋葬在永久冻结带上。据说当时他们的坟墓是用炸药炸出来的。一个国际科学小组认为他们可能会获取到流感病毒的完整微粒，就向挪威政府申请，去挖掘几具尸体并获取一些组织样本进行研究，从中也许会找到休眠状态的病毒。他们预想，如果他们可以得到完整的病毒基因组，就可以推测出为什么这个病毒如此致命，并且可以为开发疫苗防御未来类似的病毒在世界范围蔓延奠定基础。挪威公共卫生界面临的一个问题是，唤醒如此致命的病毒会不会有危险。几乎所有的病毒学家都认为那种危险存在的可能性很小，但是没有人敢说绝对不可能。最后，与这项研究潜在的巨大利益相比，那点微弱的风险就被人们忽略不计了。

鉴定性检验为DNA探测工作提供了源源不断的机遇。在巴尔的摩审判事件中检验布思尸骨的法医学家斯塔尔斯又一次出现在密苏里州一个令人感兴趣的案件审判中。据历史记载，美国历史上臭名昭著的罪犯詹姆斯（Jesse James）死于1882年4月3号，21岁的福特（Bob Ford）因参与剿灭詹姆斯而获得2万美元奖金。几十年之后，一些历史爱好者说詹姆斯并没有被福特击毙，那只是一个掩盖詹姆斯逃跑并销声匿迹的阴谋。1995年，密苏里州法院批准了詹姆斯的后代开棺验尸。斯塔尔斯受委托提取了尸体骨头和头发的DNA，并将

这个DNA序列与詹姆斯两个后代的DNA进行比对。检验结果令那些喜欢传奇故事的人失望了——尸骨确实是两位现存后代的祖先也就是罪犯詹姆斯的遗骸。

极具讽刺意味的是，其他一些因素也会阻碍人类学家、考古学家和分子生物学家利用DNA去解决重要问题。我们刚刚掌握了一项研究古DNA的超强能力，社会上就出现了一股强大的趋势要将在博物馆中保存了100年或更久的遗骸交还给原住民重新埋葬。澳大利亚的维多利亚博物馆最近将有15 000年历史的遗骸交还给了土著居民。1991年，史密森学会将756具尸骨以及陪葬物品交还给了生活在阿拉斯加科迪亚克岛上的一个部落。在以色列，一部新的法律规定历史不足5000年的所有遗骸都要被重新埋葬，一些科学家认为这项法规会终结这个国家的人类学研究，因为新法也不允许保留任何（包括很小的）骨头标本进行DNA研究。

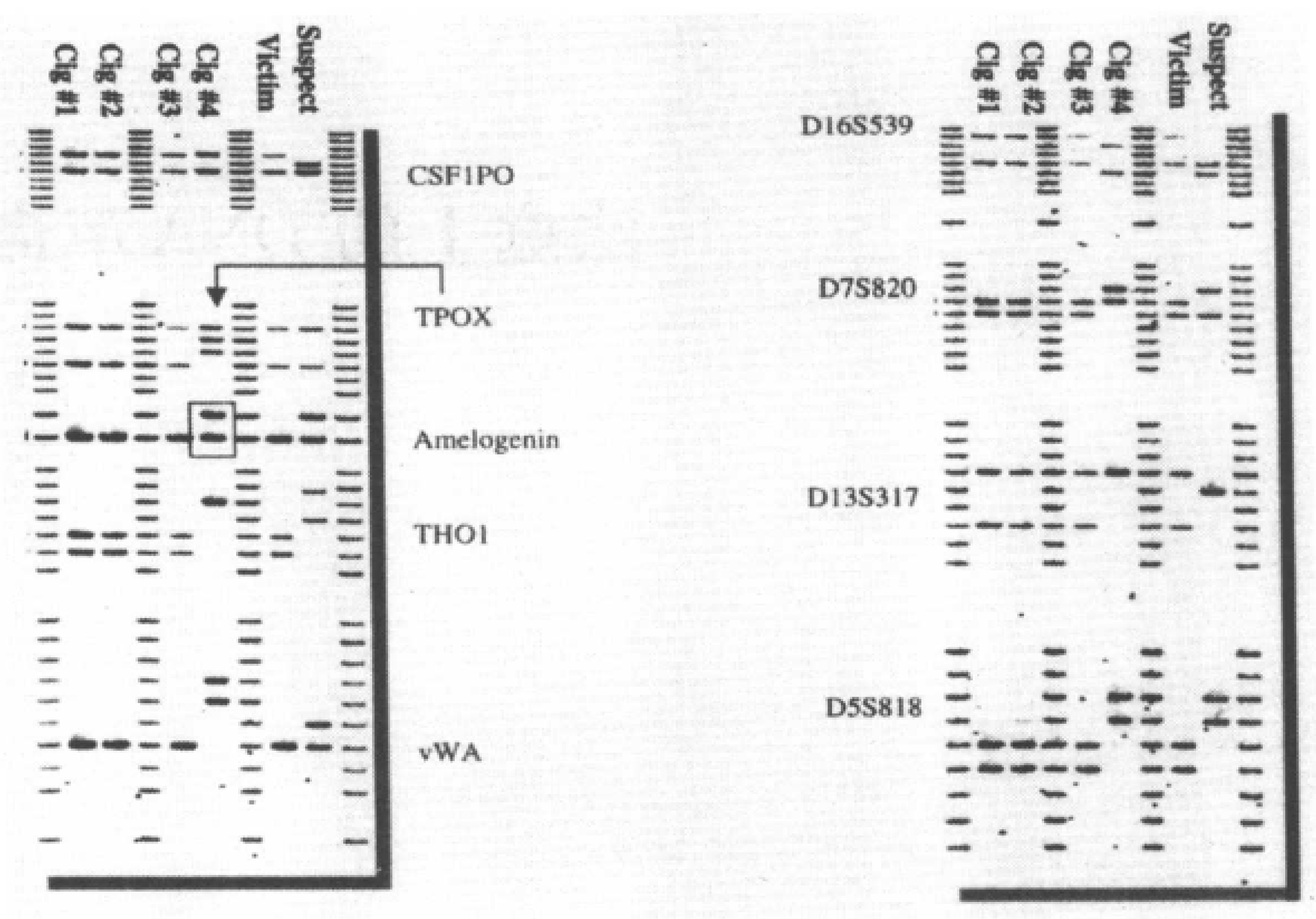
决定退还遗骸的部分原因是殖民时期统治者对原住民犯下了骇人的罪行，当时过分单纯化的种族思想正处于巅峰。例如，19世纪我们曾错误地认为澳大利亚土著居民是一种大猿，因而将抢劫坟墓和屠杀他们等数不清的恶行，作为收集标本的方式。另一种压力就是我们对“地球管家”这一职责的敏感以及我们对各种形式的生物多样性的尊重。当那些遗骨历史久远到不可能再与活着的人有什么文化上的联系时，考虑怎样利用它们会对人类大家庭更有利，继而决定其用途可能会比较公平。当然，也许答案会是先研究它们使人类受益，然后再重新埋葬它们。

1999年夏天，徒步旅行者在加拿大西部横渡一条冰河时发现了一具完整的男性尸体，他应该死于现代欧洲人抵达那个地区之前。如果这具尸体的历史足够长（几千年），那么通过DNA研究就有可能

弄清人类从亚洲到北美洲的迁徙模式。在制订对这具尸体的研究计划时，科学家们与当地两组具有代表性的居民一起合作，两组人都认为这具尸体可能是他们的祖先。由于科学家们表现出对美洲土著居民信仰的尊重，这两个部落与其他部落形成了鲜明的反差，同意配合这项研究。我希望这个案例可以为研究其他发现树立典范。

第二篇　司法

法庭上的 DNA 革命



在调查谋杀一名36岁妇女的凶手时，探员们发现了4个烟蒂。DNA分析显示1号、2号及3号烟蒂是被害人的。图中框定的釉原蛋白（性别位点标记）表明4号烟蒂是一个男人的。然而，从4号烟蒂中所提取的DNA的条带却不能与最初的嫌疑犯匹配。数月后，发现4号烟蒂上的DNA与另一嫌疑人的DNA吻合。上述DNA证据既为一名无辜者洗脱了嫌疑，也为惩治真凶提供了帮助。［感谢佛罗里达州西棕榈滩的棕榈滩县警署刑事实验室血清学／DNA部主管克劳斯（Cecelia A. Crouse）博士提供图片］

5. DNA 侦探
新的 DNA 证据

雪球是一只白色的美国短毛猫，它也许是历史上第一只依照法庭传令向法庭提供血液样本的猫科动物，现在与父母一起生活在爱德华王子岛上最初的主人家里。雪球也是第一只为法庭提供证据从而导致其主人被判处了二级谋杀罪的猫。

1994 年 10 月，5 个孩子的母亲，32 岁的迪盖（Shirley A. Duguay）在森尼塞德（人口只有 1.6 万的小城市）的家中失踪了。3 星期后，一个正在进行演习的军事小组在距她家 5 英里的地方发现了一个塑胶袋，里面装着一件留有血渍的男式皮夹克。在现场，侦探们从皮夹克的衬里中发现了一些白色毛发，他们推测这可能是人的毛发，并能够帮助他们找到凶手。然而，这些毛发经鉴定来自一只猫。警方了解到迪盖的男朋友也是她 3 个孩子的父亲——比米什（Douglas Beamish）养了一只白色的猫。根据这些证据，比米什被定为杀害迪盖的重点嫌疑人，但由于警方没有找到尸体所以不能实施逮捕。寒冷刺骨的冬季又打断了搜寻尸体的行动。直到 1995 年 5 月 6 日，迪盖女

士的尸体才被警方挖掘出来，她埋得并不深。很快，警方逮捕了比米什，他被指控犯有谋杀罪。

当警局探员萨瓦（Roger Savoie）了解到那些白色毛发属于一只猫时，他想可以很容易地取得比米什的猫——雪球的血液样本，然后将犯罪现场毛发的DNA序列与雪球血液的DNA序列进行比对。但是，他开始联系的一些法医DNA实验室并不愿意接受这项工作，因为他们没有分析猫DNA的经验，而且计算夹克上的毛发DNA和雪球血液DNA匹配度时需要参照数据，当时也几乎没有任何猫科动物能提供这样的参数。打了一个又一个电话，萨瓦最终找到了位于马里兰弗雷德里克的国立癌症研究所（National Cancer Institute）基因组多样性实验室的主任斯蒂芬·J·奥布赖恩（Stephen J. O'Brien）博士。奥布赖恩博士领导的研究小组完成了猫的基因连锁图（描述基因在猫染色体上的线性顺序），并且刚刚发表论文报道猫基因组上400个称为简单串联重复序列（STR）的特征DNA标记的定位。

一个STR就是一个DNA字符重复单元的短串。比如说，CACACACACA是5个二核苷酸CA的重复（C和A是组成DNA的四种化学构件中的两种）。在猫、人类以及其他高等生物中，宽阔的DNA“高速公路”上总有许多“路段”（串）不编码蛋白质（有些人将这些非编码区称为“垃圾”DNA），但其中含有STR。STR基因座变异极大。在一个基因座上，你可能含有9个CA，你的邻居可能有12个CA，而另一个人又可能只有7个CA。基于STR长度的变异，两个样本差异的表示方法已经建立起来，因而这种差异为我们提供了鉴定两个样本是否出自同一个体的途径。因为染色体上有很多不同的STR基因座，所以我们可以用同一套STR去确定两个样本是否来源相同。科学家已花了大量精力来组装一套人的STR基因座以用于比对人类

样本。除了同卵双生子，两个随机抽取的人在 5 个基因座上具有相同 STR 的几率近乎为零。一般来说，如果两个样本在目前用于人类鉴定的 13 个基因座中有 3 个相匹配，那么它们在其他基因座上相匹配的可能性会很大。相反，如果两个样本没有一个基因座上的 STR 数目相同，则几乎可以肯定它们不是出自同一个体。

困难一点的问题是：到底要多大的精确匹配度才能肯定样本来自同一个体。从 1987 年到 1996 年，这一直是 DNA 法医学中的核心问题。辩论在 1992 年进一步升温，当时由国家研究理事会（我在那里任职）召集的 DNA 法医学委员会制定了一份报告，要求在法庭审判中采取极端谨慎的态度来运用 DNA 证据。当时，我们担心我们不完全清楚法医鉴定中所使用的 DNA 基因座的独立性。我们尤其担心的是对不同人种基因组差异的分布还不够了解，而我们假设他们是独立遗传的。我们还担心我们会过分依赖所谓的“乘积法则”。

简单地说，乘积法则假设从被检测的每一个 DNA 基因座获得的结果确实独立于其他基因座的结果。如果这种情况成立，我们就可以计算每个基因座随机匹配的概率并将它们相乘。应用乘积法则之后，两个 DNA 样本仅靠运气匹配在一起的可能性马上就会变得很小，所以比对两个样本所下的结论会变得非常之有力。举例来说，假设检测你 DNA 上的 5 个基因座，结果这 5 个基因座的序列与某个样本精确匹配，这个样本就一定是属于你的吗？这还取决于一些因素。随机选择所调查的人群，如果证明你每个基因座上含有的特定 DNA 形式（在雪球案例中为 STR 的长度）在 100 个人中才能找到 1 例，那么这个样本来自其他人的概率就非常之低，相当于一百亿分之一（1/100 × 1/100 × 1/100 × 1/100 × 1/100），这个数字大于地球上的人口总数！如果这一套独立的 STR 中的每一个在 5 个人中就能随机地找到一个，那

么匹配的概率就会很高，大约为 1/3125（1/5 × 1/5 ×1/5 × 1/5 × 1/5）。那是一种罕见情况，但它还有发生的可能性。

我们怎样证明在检测系统中所选择的 DNA 基因座是独立的呢？我们可以利用那些定位在不同染色体上的 DNA 标记，它们已被肯定相互不连锁，而且是通过精子和卵子独立遗传的。然而，真正的任务是收集一个参照人群，我们可以通过他们研究不同基因座的分布并评估其是否相互独立。如果它们相互独立，我们就可以计算 DNA 标记的频率数据并应用上述乘积法则。你的特定形式的 DNA 序列与随机抽取样本序列的匹配概率取决于参照人群是什么样的，一个关键问题就是参照人群对决定随机匹配的概率是否合适，至少要建立一些可以说明几个主要种族间 DNA 基因座频率差异（通常比较小）的参照人群。换言之，如果一个种族几个世纪以来都在一个特定的亚种族中进行婚配（如芬兰人），而你是这个亚种族中的一员，那么标准的参照人群就不适用于计算你的 DNA 与犯罪现场样本间的匹配度。

有关不同种族人群间特定位点的 DNA 差异程度的争论持续升温已有好几年，而且群体遗传学家们已就这个问题发表了大量论文。最近几年，当我们比对了人类亚群之间大部分的 DNA 基因座后，我们了解到人类亚群间具有显著的相似性，因此，对于参照人群的担忧和争论也逐渐平息下来。今天，那些攻击法庭运用 DNA 鉴定证据的人关心的问题肯定就是被委派进行分析的实验室是否可信（就像辛普森案一样）。法庭几乎不会因为担心人群的 DNA 亚结构而拒绝接受 DNA 证据。

当奥布赖恩博士同意对从雪球的血液和犯罪现场的猫毛中提取的 DNA 进行鉴定时，他马上意识到自己所面临的是猫科动物的群体 DNA 亚结构问题。爱德华王子岛是一个人口很少且地理上孤立的社

会。奥布赖恩博士没有任何关于该岛猫种群的历史信息。很可能岛上大部分的猫都是很少几个祖先的后裔。如果这种假设成立，那么从岛上随机选取两只猫，它们在某些基因座上应该匹配得很好。如果岛上的猫是高度近亲繁殖的，那么即使实验结果证明雪球的 DNA 与犯罪现场的样本相匹配，也没有什么法庭价值，因为雪球的 DNA 也会与当地大部分猫的 DNA 匹配得很好。

如果奥布赖恩博士能证明这两个法庭样本是匹配的，他的工作也才刚刚开始。最后，他要能在法庭上肯定地表明这种匹配的概率非常小，以至于陪审团可以根据它来认定夹克上的白毛就是来自于雪球，这样的结果才能使奥布赖恩博士满意。奥布赖恩博士从一根猫毛中提取出足够的 DNA 进行鉴定实验，结果两个样本在 10 个 STR 上都匹配，这个数量是通常人类 DNA 鉴定中所用到的两倍。接着，他就开始着手鉴定岛上猫种群的遗传多样性。

解决这个问题的唯一办法就是对大量的猫 DNA 进行实验。奥布赖恩博士收集了 19 只被认为是没有血缘关系的爱德华王子岛猫的血液样本和 9 只来自美国其他地区的猫的血液样本。通过研究这两组猫的 STR，他肯定岛上的猫并不是高度近亲繁殖的，且它们遗传结构的多样性与其他地区的猫一样。一旦奥布赖恩博士肯定存在充足的多样性可以用乘积法则进行鉴定，他就用了 7 个新发现的 STR 来计算雪球 DNA 和夹克上白毛 DNA 的匹配概率，计算结果为概率小于四千万分之一!

奥布赖恩博士的法医报告是该案的关键证据。这个案子没有目击证人，作案凶器也没有找到，而且比米什坚称自己是无辜的。DNA 证据证明那件衣服上既有迪盖的血迹又有雪球的毛，这就毫无疑问地将作案人锁定为比米什。爱德华王子岛高等法院评估了这份

法医证据，承认它有效。1996年7月19日，比米什被判二级谋杀，入狱18年，不得假释。

PCR

对比米什起诉成功取决于爱德华王子岛高等法院同意接受DNA鉴定证据，而这些鉴定实验都是基于聚合酶链反应（PCR）在实验室的应用。20世纪80年代初期，PCR是由一位勇于创新的年轻分子生物学家穆利斯（Kary Mullis）在加利福尼亚西特斯（Cetus）生物技术公司工作期间研究出来的。事实上，穆利斯认识到有一个极其简单的方法，即利用为人熟知且能通过商业途径获得的酶来扩增任何DNA样本，无论这个样本有多小都能被扩增到我们所需要的量。这个令穆利斯获得1992年诺贝尔奖的发明开创了分子生物学的新世纪，它为癌症诊断和亲子鉴定翻开了新的一页，有力地推动了我们发现和克隆人类基因的进程，为研究物种形成和生物多样性提供了一种新的重要方法，而这些还只是它带来的巨大影响的一部分。

PCR涉及了一系列连续的反应，并且要一遍遍地重复。首先，给感兴趣的DNA加温，使其变性后导致双螺旋解开成为单链。接着，已知结构的短片段单链DNA与靶DNA的两端化学连接。如果能看见其过程，就会发现这个时候DNA的两端都是双链的，其余的大部分长度还是单链的。最后一步是向混合液中加入DNA聚合酶和组成DNA的4种碱基。聚合酶识别双链的末端，在那里开始合成与单链互补的DNA链直到延伸到另一端的双链区。第一个循环（耗时几分钟）结束后，原来的DNA含量增加一倍。每经过一个循环DNA含量就增加一倍，如果20个循环下来，原来的DNA就被扩增了100万倍。

从法医学角度看，PCR极大地增强了侦探从犯罪现场提取可用作证据的样本的能力。它扩增DNA的能力几乎是不可思议的，这点在其发展初期就被人们认识到了。早在1988年，一位科学家就在一篇指出PCR可以应用于法医学的文章中，通过自己利用PCR从一个头发根中提取并鉴定DNA的实例证明了这种可能性。因而从这里就可以预期对雪球的分析。1989年，科学家报道他们可以从5500年前的骨骼中提取少量的线粒体DNA并用PCR来进行扩增。

英国科学家杰弗里斯（Alec Jeffreys）在1985年就采用这种技术来着手开展DNA法医学研究。1991年，他成为第一位利用PCR分析骨头DNA来证实谋杀案受害人的科学家。当时，人们在一个埋藏不深的坑中发现了一具包裹在地毯里已严重腐烂的尸体，那是一个15岁的女孩。研究其头骨和牙齿记录后，法医病理学家暂时将它认定为1981年失踪的一位少女的尸体。杰弗里斯从其大腿骨内部的小块骨样本中提取了DNA。事实上，其中90%都是土壤微生物的DNA，人类DNA已经降解，只剩下了很短的一段。他用6个不同基因座上的CA重复短序列测出了DNA的类型。然后将尸体的DNA与假定受害者父母的DNA进行比对，虽然那时可得到的参照人群数据不足，但他还是可以确认鉴定结果。一年之后，一位来自伯克利的科学家玛丽-克莱尔·金（Mary-Claire King）博士首次通过分析牙齿中的DNA并利用PCR证实了谋杀案受害人。金博士不久因发现遗传性乳腺癌的致病基因而出名。

这些最初的报告在法医学界和生物技术领域都引发了不小的轰动。1993年，穆利斯及其同事发明PCR时所在的公司——西特斯公司开发了基于PCR分析法医样本的试剂盒，并投放市场。一年内就有许多公诉人向法庭呈上了用PCR扩增而成的DNA证据。

对于一些基于新的科学方法所产生的证据，尤其是涉及刑法时，法院在评估是否可以接受这些证据时非常保守，因为法庭的地板上堆满了各种各样的技术设备，如早期的“测谎仪”和枪支射击石蜡分析，它们都没能经得住细致推敲。爱德华王子岛高等法院之所以肯接受用 PCR 得到的证据是因为 1996 年在世界范围内出现了很多涉及 DNA 证据的其他案件，他们细察了类似的证据，使他们满意的是这些证据都有着坚实的科学基础，可以被接受，他们也向外界公布了这些看法。

在马萨诸塞州的一桩谋杀案审判中，我亲自证实了法医学中运用 PCR 的强大威力。1994 年夏天，一个男人在阿瑟尔镇的一个木棚里被重器连击致死，阿瑟尔镇是位于波士顿和伯克希尔之间的一个衰落的地方。尸体附近遗留两英尺宽四英尺长、上有血渍的凶器。侦探们封锁了犯罪现场并且对现场进行了仔细勘查。在他们收集的准备进行检测的物品中有一些烟蒂。法医学分析发现现场的所有血迹都是死者的。接下来，实验室决定利用 PCR 技术来鉴定从干掉的烟蒂中提取出的 DNA。香烟过滤嘴的纸纤维上有可能存留了一些人的细胞，实验室的技术员采用久经试验的方法从这些细胞中提取了 DNA 之后，再利用西特斯公司开发的新的法医探针系统来鉴定 DNA。他们成功地构建出 DNA 指纹，但这个证据只有与嫌疑犯联系起来才有价值。

警方只有一个线索，就是目击者粗略的报告。凶案发生当晚，有人在凶案现场附近的街上看见一个男人随意地用轮椅推着被害人，但他说不清楚那个男人的特征。这个线索说明凶手认识被害人（在凶杀案中很常见），这样警方只需要重点调查一些人在那天晚上的行踪。他们最终逮捕了一个年轻人并起诉他犯了谋杀罪。警方在取得

法院的允许后采集了这个年轻人的血液样本并进行 DNA 分析，法医学鉴定结果是年轻人的 DNA 与烟蒂上的 DNA 相匹配。但是，起诉中还是存在一个问题。嫌疑犯虽然承认认识死者，但也宣称过去他经常去犯罪现场，所以会有很多机会留下烟蒂。嫌疑犯没有很有力的不在场证据。

我在立案后的第 11 个小时被卷进了这个审判。法庭指定的辩护律师在最后找到了我并跟我通了电话，此前他为了寻找一位应用基于 PCR 扩增的 DNA 证据方面的专家，已经作了几个星期的努力。我非常勉强地答应了。由于我是一个临床遗传学家，并在国家委员会参与拟订了关于 DNA 法庭应用的第一份主要的报告（报告中仅仅提到了 PCR，那时候它正处于起步阶段），我知道自己有资格成为这个专家，但我缺乏 DNA 检测的实验室经验，而且我尽量避免涉及谋杀审判。但是，风度翩翩的辩护律师——曾是高中教师的迈尔斯（Harry Miles）通过一场我无法辩驳的谈话将我争取了过去，我非常欣赏他的法庭技巧。一个星期后，审判开始了。迈尔斯当时并不出名，如果没有专家对 PCR 证据提出质疑，他就不能为被告人提供有力的辩护。他狂热地认为如果他不能找到这样的质疑专家，那么犯罪审判系统就不能公平地运转。

于是，我沿着贯穿美丽的马萨诸塞州北部中心小镇的 2 号公路行驶，前往风景如明信片一般漂亮的新英格兰法院，去对我原本深信不疑的技术列举反对意见。迈尔斯希望我至少能够反驳起诉方专家的一些证词。起诉方专家是一位年轻的分子生物学家，他已经在康涅狄格州法医实验室工作了大约一年时间。他的老板李（Henry Lee）博士派他来做支持 DNA 证据的证明。李博士是一位著名的法医专家，他和我一起供职于国家 DNA 法医学委员会，当时他不能来是因

为他正在加利福尼亚州为辛普森（O. J. Simpson）案做反对应用 DNA 证据的证明！时值 1995 年秋天，冗长的辛普森案已将 DNA 证据列为有效证据好几个星期了。

迈尔斯知道他正在要求一个一直相信 DNA 证据正确性和可信赖性的人为他作反对 DNA 证据的证明。我只愿意去论述一些特定的观点。1995 年还有一些未解决的技术问题，大部分与计算一个随机样本（无罪的）DNA 与犯罪现场 DNA 匹配概率所用到的参照人群是否适当有关。我很愿意去讨论这类问题。此外，还没有一个法医学实验室拥有非常多的关于 PCR 的法庭经验。起诉方是第一次利用它，辩护方是第一次反驳它，而马萨诸塞州的法官也是第一次去评估它。

结果，这个被争论的证据太新奇了，以至于我对其有效性所作的很小攻击都足以令地方助理检察官被迈尔斯牵着鼻子走了。在审判开始之前，地方助理检察官还坚持拒绝法庭批准的不作谋杀控告，被告人也一如既往地声明自己是无辜的。但在专家给出证词几天之后，这位地方助理检察官接受了被告人的恳求将控罪降为一般的杀人罪。

PCR 开始在法庭应用的最初一段时间里，美国有几千个案件的审判用到了基于 PCR 的证据。只有少数法院拒绝承认 PCR，其中大部分都是因为担心特定法医实验室分析和记录的准确性。1997 年，当时对法医学 DNA 证据采取谨慎态度的马萨诸塞州最高法院规定基于 PCR 的证据可以被接受。从那之后，许多州法院都作了同样的规定。

由于科学家们应用 PCR 扩增极少量的 DNA 已经越来越熟练了，他们极大地扩展了 PCR 的原初用途。1997 年，澳大利亚的 DNA 法医遗传学家范奥尔斯霍特（Roland van Oorschot）真正地推动了这一领域的发展。警方怀疑在一起谋杀未遂案中使用过的一把刀被送往他的实验

室进行分析。虽然刀上没有任何血迹，但范奥尔斯霍特推测有人肯定抓过它，所以他擦拭了那把刀，并运用标准 PCR 程序获得了足够的 DNA 以构建 DNA 图谱。他假设人们可以在所碰过的东西上留下足够的 DNA，实验室也由此可以进行鉴定。

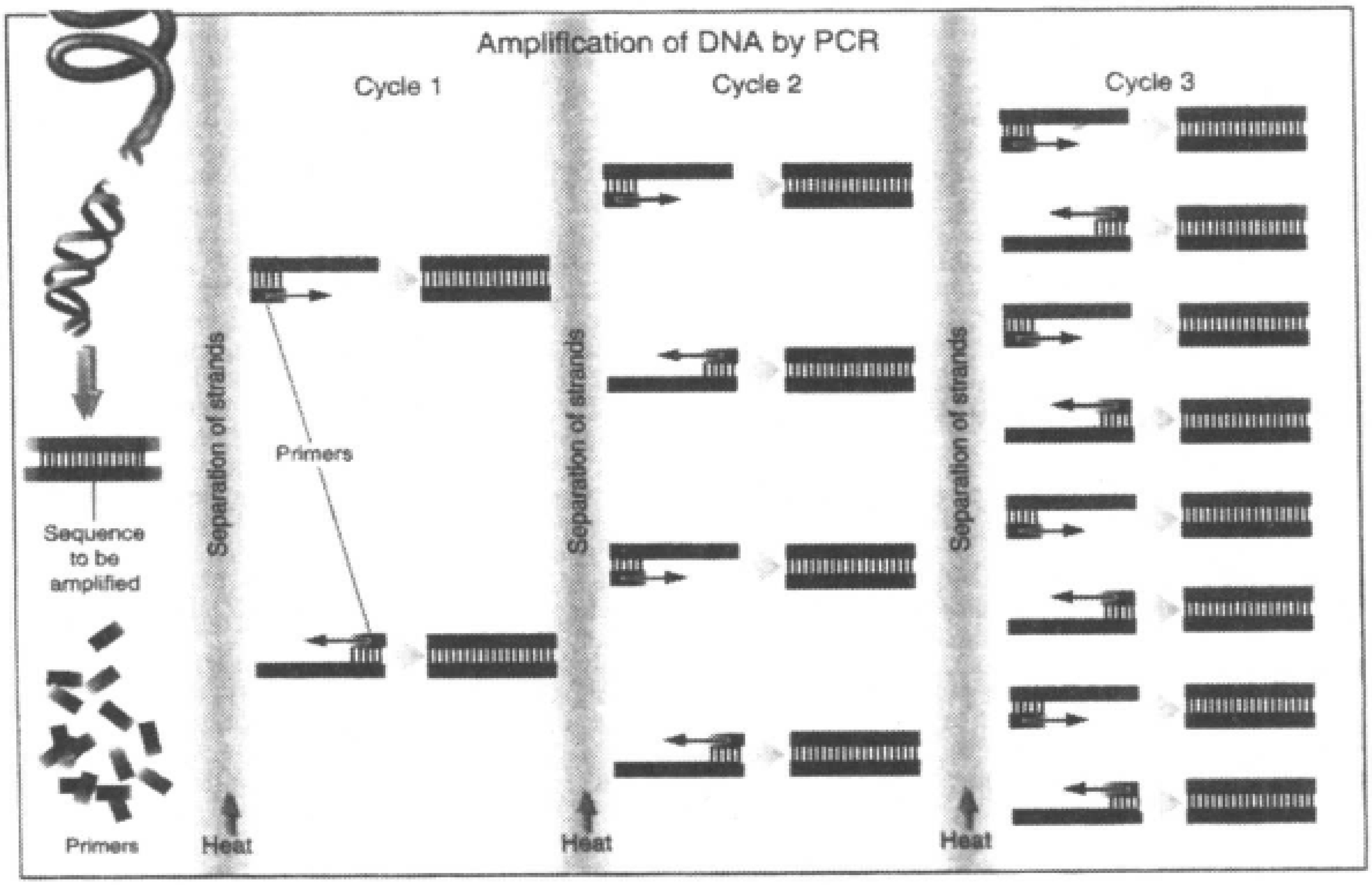
为了验证这个假设，范奥尔斯霍特及其同事试图从普通物品上提取 DNA。他们用无菌镊子夹着沾有无菌水的棉布擦拭并检测了公文包提手、笔、汽车钥匙、杯子、眼镜、电话听筒、手套和四个避孕套的内壁——这些避孕套被用过但其中没有精液（在强奸案调查中意义重大）。他们也擦拭了手。事实上，所有这些物品都能提供足够的 DNA，可以用于鉴定。科学家们甚至擦拭了某人刚与别人握过的手，证明仅仅通过握手也会发生 DNA 的传递。在受控条件下，经过擦拭和检测某个人的手就可以分析出最后一次与这个人握过手的人是谁。他们也证实了从玻璃上留下的指纹中提取出 DNA 也是有可能的。

目前，澳大利亚侦探以及许多国家的警方在勘查犯罪现场时使用了一种新方法。他们假定每一个罪犯都在犯罪现场留下了 DNA。只要采集证据的方法得当，那么 DNA 的量会很惊人。例如，法医专家从遗留在入室行窃现场的一只手套内部、玻璃的边缘甚至是玻璃上的指纹中都提取到了 DNA 用于鉴定。英国侦探们利用 DNA 技术对侦破汽车偷窃案进行了革新。现在，他们找到失车后都会例行公事地擦拭方向盘，其后的 DNA 分析一般会产生两个或更多图谱。当然，其中一个属于车的主人，第二个可能属于窃贼，他开了一段时间后又遗弃了这辆车。奇怪的是，没有人确切知道这些 DNA 是从哪来的。最好的猜测是它们来自角质化的上皮细胞，这些细胞在皮肤表面破损开裂，但是这些细胞的壁非常坚韧，所以科学家们对此疑惑不解。

一些人认为这些 DNA 实际上是被汗腺挤出来的。

如果没有遗留在物品上的 DNA，事实上我们就不可能在犯罪行为上投入如此多的精力，同时又引发出大量极富挑战性的问题，比如国家如何利用 DNA 分析去决定审判的权力以及市民保留自己遗传隐私权的问题。我们的社会会因为预防犯罪的潜在利益而强烈呼吁在所有婴儿出生时强制性地留下 DNA 图谱记录。如果人们去哪里都会留下 DNA，并且如果有一种常规方法可以通过比对犯罪现场 DNA 的图谱与全国范围的图谱记录来鉴定犯罪现场的 DNA，那么几乎可以在一个人初次犯罪时就确认他。考虑到连续犯罪的案件数目，这个进步极为重要。对犯罪现场证据的 DNA 分析中经常会发现无辜者的生物样本，但在大部分情况中，科学家可以迅速排除他们的嫌疑。如果仅仅显示某人的 DNA 在犯罪现场被找到或者他与这个案子有关，并不足以将此 DNA 作为充分证据进行起诉，只能说这为起诉提供了有力的支持。

看来，建立大范围的 DNA 库势在必行。我认为，它在辅助解决各种严重犯罪问题上所表现出的价值将证明其出现是不可抑制的。欧盟国家和美国许多州已开发了用于起诉的 DNA 数据库，他们的速度对未来是一个预示。可以预期，将来在是否为了法律鉴定而强制性地进行 DNA 取样的问题上必定会有一场激烈的争论，但最终我们所有人的 DNA 图谱都会被装到一个计算机数据库中。到那时，入室盗窃时戴上手套好像就没有什么意义了，因为只要你一动，DNA 就会从你身体的其他表面落下来。



聚合酶链反应（PCR）扩增DNA的示意图。［经许可翻印自罗森塔尔（Rosenthal），1994年，©马萨诸塞州医学会］

6. 盲配
罪犯 DNA 数据库的产生

明尼阿波利斯谋杀案

1991 年秋天，23 岁的布罗德里克（Jean Broderick）刚刚从麦卡莱斯特学院毕业，她与大学时的朋友诺里斯（Erica Norris）以及另外两个室友在明尼阿波利斯合租了一套复式公寓。附近的劳里山有些荒凉，这使得公寓的租金很便宜，但还不至于令这 4 个年轻人为自身的安全担心。那年 11 月的一个星期六晚上，布罗德里克和诺里斯出去买了一些饮料。回来后她们与房子里唯一的男性——赫尔根（Erik Helgen）聊了一会儿天。他那天晚上看了电影《恐怖角》（Cape Fear），是关于一个假释犯人恐吓一个家庭的故事。他们简要地谈论了里面的一些恐怖场景，然后 3 个人就回各自的卧室休息了。

星期天的早晨对诺里斯来说开始得很晚。她大约在 11 点半才起床，简单地打扫了公寓之后又回房睡觉去了，直到一点半被一个电话吵醒。那个电话是找赫尔根的，但是她知道赫尔根不在，因为前一晚上赫尔根说他第二天要早起为了工作去参加为期一天的进修。诺

里斯知道时间很晚了，便起了床，她看见布罗德里克卧室的门开着就进去找她，结果她看见布罗德里克脸朝下趴在床上，双手被绑在身后。她的脸上呈现着难看的紫色，躯体已经像石头一样冰凉。验尸报告表明，布罗德里克曾遭强奸然后被勒死。

在可怕的几小时中，赫尔根被当作了嫌疑人，部分原因是他前一天晚上看过《恐怖角》，而且诺里斯告诉警方赫尔根看起来受到了电影的强烈影响。在那部电影中，罪犯在酒吧认识了一个女人，把她带回家后就将她的双手反绑，残忍地毒打她。但赫尔根的证词迅速被证实：上午的几个小时里他跟另外一些人在一起，而那正是验尸报告显示的死亡时间。由于公寓里的其他人没有听见任何异常的声音，说明凶手不是使用暴力进入房间的，侦探们深信凶手是一个有经验的罪犯。当警方了解到布罗德里克在她最后一个晚上曾经徒步经过一个假释的性侵犯犯人的家时，他们将凶案的调查重点集中到了那里。

1989 年，明尼苏达州成为了美国第一个颁布法律来构建罪犯 DNA 数据库的州。在明尼苏达州，每一个犯性侵犯罪的罪犯在被假释之前，都要提交他的血液样本以供分析。在 20 世纪 90 年代中期，州罪犯拘留局（the State Bureau of Criminal Apprehension，BCA）的技术员们摒弃了一种旧的技术——RFLP 分析，开始采用一种由 FBI 的科学家们开发的新的 DNA 鉴定技术。其标准程序是提取 DNA 并用五种不同的 DNA 探针对 DNA 序列进行分类，不同个体间的 DNA 序列在长度上变异很大。这种鉴定的结果就是每个人的遗传指纹。这些 DNA 序列的高度变异性与基因的进化并不矛盾。用于鉴定的 DNA 序列位于功能基因（可以编码蛋白质）序列的片断间隔中，由于它们不编码蛋白质，所以这种差异是无害的。

警方从布罗德里克体内取出精子样本，并要求 BCA 实验室将其与住在布罗德里克回家途中附近的假释人员记录在案的 DNA 图谱进行比对。结果没有任何样本可与其匹配。那些假释犯人在其假释时被强制提交的 DNA 证据帮助他们摆脱了嫌疑。再没有其他嫌疑人了。布罗德里克是一个安静的人，还没有交男朋友，在她很小的朋友圈里也没有谁有可能会伤害她。

警方请求 BCA 中经验丰富的侦探科胡特（Joel Kohout）帮忙。科胡特迅速判定这起案件像是一个惯犯所为，在此之前肯定犯过强奸罪。在认定这个案子没有其他的线索之后，科胡特和她的同事们决定进行一项以前从没做过的工作。他们决定将精子样本的 DNA 图谱与他们的罪犯 DNA 数据库中每一个强奸犯的 DNA 图谱进行比对。那时，BCA 还没有建立起 DNA 图谱的计算机数据库，所以实验室技术员们只得对犯罪现场的物理图谱（实际上就是 X 光片上的一系列暗带）和数据库图谱进行人工比对。在第一轮中，他们排除了数据库中的大部分样本，最后只剩下 6 个男人的记录。换句话说，他们只找到了 6 个强奸犯在他们选取的第一个 DNA 位点上与犯罪现场的样本相匹配。在进行了第二个基因座上的比对后，技术员们又排除了 5 个男人。

从明尼苏达全州人口中随机挑选一个男人，他的 DNA 图谱在前两个基因座上与犯罪现场样本相匹配的概率小于 1/1000。但是明尼苏达州有超过 200 万成年男子，所以如果用两个探针去检测他们的 DNA，那么有 2000 人会是嫌疑犯。这就是 FBI 为什么对多标记检测系统（2000 年起，13 个 STR 的检测系统投入应用）感兴趣的原因。当用于排除嫌疑犯的标记数目增加时，因偶然而匹配的可能性马上就会小得不可思议。当然，这需要检测实验室不犯一些诸如贴错样本

标签、两次检测同一个样本或是欺诈（在辛普森案中辩护方所担心的问题）等低级错误。

法医技术员利伯蒂（Jim Liberty）认为他找到了首要嫌疑犯，但是如果实验室的工作要被作为逮捕嫌疑犯的唯一依据，那么他就要尽可能地做到有把握才行。他遵从操作规程，不去了解关于这个唯一未被排除的嫌疑犯的任何资料。其他的法医学检测表明，精子是来源于一个具有 PGM2-酶的男人。利伯蒂要另外一位技术员找出嫌疑犯的原始血液样本进行 PGM2-检测，人类这种酶的出现率只有 1/200。检测结果表明，嫌疑犯具有 PGM2-酶。随机选取一个男人具有相同两个 DNA 基因座与 PGM 图谱的概率非常小，大概只有1／200 000。

明尼阿波利斯警方在美国法医学历史上首先创造了“盲配”。在缺乏任何其他证据的基础上，权威们通过比对犯罪现场样本的 DNA 图谱与现有数据库里的图谱锁定了罪犯。这个强奸犯名叫佩雷斯（Martin Estrada Perez），是一个 37 岁的惯犯。他很容易被找到，在谋杀布罗德里克的第 11 天他就因入室行窃而被关进了亨内平县监狱。经检测，他的血液 DNA 与被害人身上的精子 DNA 相吻合。在准备审判时，又发现了其他证据，其中包括目击证人，他们从一组人中认出了佩雷斯，他们曾在公寓附近见过他。1993 年 4 月 23 日，陪审团在很大程度上依据“盲配”结果判处佩雷斯一级谋杀。他将在监狱中度过余生，不得假释。

DNA 证据的产生

极具讽刺意味的是，犯罪现场 DNA 比对的科学基础是源于最平和的兴趣。20 世纪 80 年代初期，在英国莱斯特大学工作的分

子与进化生物学家杰弗里斯试图用DNA标记去研究动物的相对繁殖成功率以及对本地种群结构变化的影响。他的第一个目标就是麻雀。他偶然发现在麻雀DNA中有很多高度可变的区域，可以用于他的研究。这时，英国警方正在莱斯特附近的两个村庄侦破两桩强奸案。听说杰弗里斯关于鸟类的DNA鉴定工作之后，他们想知道杰弗里斯是否可以在人身上作这种鉴定。他们尤其感兴趣的是被害者身上的精子DNA能否证明这两件案子是一人所为。杰弗里斯同意去试一试。

在此之前，一个曾有过性异常史的青年巴克兰（Richard Buckland）向警方承认这两件案子是他干的，但警方不相信他的话。杰弗里斯的研究最后证明这个精神不正常者的DNA与凶手精子的DNA不匹配。因此，DNA鉴定在罪案中的最初应用是证明了一个没有犯罪却自首的嫌疑人无罪！

英国警方要求住在离犯罪现场最近的3个村子里或附近的所有男人自愿上交血液样本以供分析。有超过98%（13～34岁一共3653个男人）的人表示同意。意料之中的是，由于凶手不会上交血液样本，所以DNA分析没有发现任何样本能与犯罪现场的样本图谱相匹配。但这使得很多人的嫌疑都被排除了。分析中也发现了一个极为有趣的现象：自愿上交的样本中有两份相互之间精确匹配。但这里并没有同卵双生子，所以意味着来自某一个人的样本被分析了两次。某人用自己的名字交了一份样本，又替另一个人交了一份。当警方调查那个像是交了两份样本的男人时，他马上承认交了两份，自己的另一份血样是替一个朋友交的，是那个朋友求他这样做的，那人声称自己非常害怕针，如果因此晕倒的话会很丢脸的。现在，警方终于找到了一个真正的嫌疑犯。那个既有儿童性骚扰前科又“害怕针”

的朋友最终承认了自己的罪行。

关于上述刑事案的报道刺激着欧洲和美国的警方，这很有道理。美国每年大约有 2 万起谋杀案和 9 万起报案的强奸案（几乎可以肯定还有 9 万起未报案的强奸案发生）。这些罪案中只有一部分以凶手被绳之以法而告终；在强奸案中，只有远远不到一半案件能被侦破。但是，我们知道许多案件的作案者都是惯犯，他们之前就因为相同或类似的行为而受过惩罚。例如，在 1993 被释放的罪犯中，有 62% 会在假释后的 3 年内被重新逮捕，有 41% 被重新关押。

除了谋杀之外，罪犯会在他们的一生中重复犯下相同的罪行。这种情况在性侵犯犯人中尤为常见。惯犯比例如此之高，使得建立罪犯 DNA 数据库的呼声在 20 世纪 80 年代末期开始席卷美国和欧洲的执法部门与立法机构。在 20 世纪的最后 10 年里，美国的 50 个州都制定了法律，启动罪犯 DNA 数据库的建设。起初大部分州法律的对象是性侵犯犯人，他们约占罪犯总数的 10%。还有一些州，例如弗吉尼亚州，很早就决定每个罪犯假释时都要被采集血液样本。到 1999 年之前，所有的州都参照弗吉尼亚州的做法修订了自己的法律。由于弗吉尼亚州制定了一个涉及面很广的构建数据库的法令，结果他们已经收集了几十万份样本，但其中的大部分还在等待 DNA 分析。为什么呢？领导一个出色的也是超负荷运转的州实验室的费拉拉（Paul Ferrara）说，他们的资源只能先去分析谋杀犯、强奸犯以及其他性犯罪者的样本。其他危险性小一些的罪犯的样本只能等待。

20 世纪 80 年代后期，法庭刚开始考虑 DNA 证据时，法官对遗传学一无所知，他们主要担心三点：（1）匹配样本研究的理论基础可靠吗？（2）检测技术准确吗？（3）一个特定实验室在检测一套特

定样本时的工作符合标准吗？今天，前两个问题已经因人们对 DNA 技术的了解而解决了。现在，在法庭上，人们的焦点还是特定实验室的检测质量。

今天，刑事司法系统中一个主要的公共政策问题就是如何加快州法医实验室分析 DNA 的速度，以应付不断增多的罪犯组织样本，但是这问题目前还没有解决。一份未经分析的样本毫无价值，不能为数据库提供任何信息，而如果一个强奸犯重新犯案，DNA 分析也不能引导警方找到他。在美国，未被处理和未按计划采集的样本数已经超过了 100 万份，并且还在快速增加。此外，估计有 18 万个“强奸证物盒”（它们大部分都含有强奸犯的精子）储存在全国各地的证据保管处，都还没有经过 DNA 分析。由于强奸犯通常是重复作案的，所以不能分析他们的样本是国家的耻辱，也是对所有妇女的威胁。1999 年末，国会拨款 1500 万美元帮助执法机关去分析大量未经处理的样本。这是个好消息，但我们要完成这项工作至少还需要 3000 万美元。

尽管目前存在一些经费问题，但 DNA 法医学将会永久性地改变刑事司法系统的运转。英国在这条道路上正走在前面。1994 年 8 月，英国内政大臣霍华德（Michael Howard）发表声明，英国将构建世界上最全面的 DNA 法医数据库。经新法的批准，内政部构建了所有罪犯 DNA 图谱的国家计算机记录，未来每一个犯罪现场的样本都可以拿来与其进行比对。此外，法律允许警方为那些被逮捕的嫌疑犯建立 DNA 身份图谱，他们的嫌疑可以小到入店行窃大到谋杀。为了达到这个目的，警方不需要经过任何被逮捕者的同意，就可以取走血液、唾液或者头发样本。那些最后被排除嫌疑的人的 DNA 图谱会立刻从数据库中删除。英国政府将 DNA 取样范围扩展到极小罪行的被

捕嫌疑犯，这将使其DNA数据库提升到新的水平，但却引发了民权组织的愤怒。

迄今为止，美国国内关于罪犯DNA数据库的争论很少，大概因为直到最近美国的大部分州还只是采集那些已判决罪犯的样本。至少有9个州的罪犯们向法律提出了挑战，其中就包括弗吉尼亚州。罪犯们宣称执法机关违法，侵犯了他们的隐私权，并且违反了宪法的规定：不得依据犯人宣判后制定的新法来惩罚犯人。法庭则始终如一地坚持罪犯DNA数据库法令可以作为警察机构合理操作的依据，并不违反《第四修正案》（Fourth Amendment）里关于搜查和拘捕的规定。至今也没有法庭拒绝采用经DNA分析一个罪犯身上采集的样本与犯罪现场的样本相匹配的证据。

尽管关键性的宪法问题已被解决，但还是有一些有争议的问题留待法庭上解决。比如，什么样的犯罪行为适合收录罪犯DNA于数据库中？我们应该遵循英国的最广泛的收录方法，还是根据不同的隐私权法规要求采用一种相对较窄的收录范围？完成了DNA分析后，组织样本是应当保存还是销毁？支持保存的意见认为，鉴定技术还在发展，样本可能有一天要用新的鉴定方法重新检测。这些问题显然没有前期的问题那么重要。目前，FBI开发的13个STR的检测系统很可能再过10年也不落后，即使有更强大的工具出现它也够用了。反对保存样本的人主要是怀疑政府不能保护这些样本的隐私权。理论上讲，一个人可以就样本提出大量的问题，但是答案则可以反映出许多关于罪犯其他方面的实际情况。比如，有一天我们会问他有没有酗酒的遗传倾向。国家允许这样做吗？现在许多州的法律都禁止做这样的研究，除非是以化名进行的。另一个相关问题是关心样本应该被保存多长时间。一些人支持长期（如50年），反之一些人赞成

短期。一个公平的折中方案也许是保存10年，长到可以用上新技术，短到可以使那些担心可能会丧失隐私的人放心。

刑事司法系统的一种关键度量标准就是它怎样对待诉讼。可以肯定，罪犯DNA数据库和证据鉴定都对辩护律师有好处。当DNA鉴定排除了一个人的嫌疑时，那么这个结果就是绝对的。一份FBI早期的评估报告指出，DNA鉴定使得当时30%的调查都改变了方向，排除了首要嫌疑人的嫌疑。更为重要的是，DNA鉴定帮助侦破了一些陈年旧案并帮助被误判的人洗刷了冤情。一位不愿被我引证姓名的FBI官员透露，据他猜测因强奸而入狱的人中有5%是无辜的。在一些刑事犯罪辩护律师看来，这还是一个保守的估计。

在全国范围内有许多利用DNA鉴定翻案的例子。辛普森案辩护组的两位负责DNA的律师之一谢克（Barry Sheck）在纽约的本杰明·N·卡多蒙法律学校启动了"无辜计划"。他和他的同事调查了几百起案件，都是被判强奸罪的人寻求DNA鉴定，希望推翻对他们的判决。1995年，他和另一位在辛普森案中攻击DNA证据的辩护律师诺伊费尔德（Peter Neufeld）成功地使韦斯特切斯特县释放了查默斯（Terry Leon Chalmers）。在此之前查默斯已因强奸罪服了8年刑，定案时主要的依据就是被害人在警方提供的一组人中挑出了他。第一次审判时还没有用到的DNA鉴定后来帮助他沉冤昭雪。用地方检察官皮罗（Jeanine Pirro）的话说，DNA"就像上帝的手指着你说'是你干的'"，或者，像这件案子中，上帝说的是"不是你干的"。

因"无辜计划"的DNA分析证实被害人身上的精子或者血迹不属于他们而重获自由的罪犯数目正在稳步地增加。谢克教授清楚，仅1999年一年就有53个被冤枉的人重获自由，其中一个人入狱只有几天。如果法律对犯人翻案的时间权限制得不那么严格的话，这个

数字还会更高。

谢泼德谋杀案：用 DNA 扭转判决

最著名的用法医 DNA 鉴定来澄清误判的事件发生在被冤枉的当事人死后第 26 年。20 世纪最著名的刑事案件有：1935 年对豪普特曼（Bruno Hauptmann）的审判，他的罪名是诱拐并杀害了查尔斯·林德伯格（Charles Lindbergh）和安妮·林德伯格（Anne Lindbergh）的儿子；1995 年对辛普森的审判，他被控谋杀前妻及前妻的朋友戈德曼（Ron Goldman）；发生在 1955 年的克利夫兰外科医生谢泼德（Sam Sheppard）杀妻案也名列其中。谢泼德声称，1954 年 7 月 4 日的晚上，他在房里睡觉，突然被妻子的尖叫声惊醒。当他冲上楼时，被一个“头发浓密的入侵者”击倒了，在他苏醒过来之后，他一直追赶那个凶手从家里跑到了埃里湖边。他声称凶手在那里又一次将他击倒。但是，当一个女人对谢泼德医生关于自己婚姻很幸福的证词提出反证时，医生证词的真实性受到了置疑。医院实验室的技术员海斯（Susan Hayes）证明，就在审判前的几星期中，她和谢泼德医生在他的汽车里曾多次发生性关系。

谢泼德被判刑，为妻子的谋杀案在监狱里坐了 10 年牢，直到他上诉成功。受理上诉的法庭检查了初审审判记录之后，推断初审法官失职，使得新闻界带有倾向性的报道严重泛滥，从而很轻易地误导了陪审团。一个关键的事实是，起诉方在初审时并没有彻底解决房子中的血迹问题。起诉方说那是从谢泼德棒击妻子的凶器上落下的，由于谢泼德没有受伤，所以那些血迹是他妻子的。但是，在 1954 年并没有好的方法去检测它。

虽然谢泼德医生已于 1970 年去世，但他的儿子（母亲死时他只

有 7 岁）从未停止过为洗刷父亲的冤屈所作的努力。他一度似乎接近胜利。1996 年，印第安纳波利斯的法医学家塔希尔（Mohammed Tahir）自愿去帮助谢泼德的儿子，推测屋内遍布的血迹不是谢泼德夫人的。他检测了从谢泼德夫人被害的床上取到的头发样本，并将它与血迹相比对。由于血迹不是谢泼德医生的，而夫人头发中提取的 DNA 也与血迹不匹配，所以犯罪现场一定还有第三个人。

1959 年，人们在一个曾为医生家清洗过窗户的擦窗工埃贝宁（Richard Eberling）那里发现了谢泼德夫人的钻石戒指，这个擦窗工引起了警方的注意。他承认戒指是偷来的，但他是从谢泼德医生的哥哥那里偷来的。1989 年，埃贝宁被指控伪造了一位 90 岁老太太的遗嘱之后又谋杀了她。他被判终身监禁，1998 年死于狱中。

有一个情况在初审时没有呈上法庭。谢泼德夫人死时睡衣在脚边，这暗示她有被强奸的可能性。在她被害的那个晚上，法医为她的阴道擦拭物做了两个石蜡切片。塔希尔医生检查了这两个超过 40 年历史的切片，从中发现了精子细胞。塔希尔医生利用 PCR 技术得到了充足的 DNA 进行检测。在给俄亥俄州官方的报告中，塔希尔医生说鉴定“与埃贝宁的 DNA 图谱不矛盾”。古亚何卡法院的验尸官巴尔拉杰（Elizabeth Balraj）声明，她赞同塔希尔医生的发现。

谢泼德谋杀案以令人痛心的结局收尾。医生的儿子一直坚信他的父亲是无辜的，并且确信就是埃贝宁谋杀了他的母亲。1997 年，他将父亲与母亲重新合葬在一起。在挖掘尸体时，他取了一些头发样本去做 DNA 鉴定，他声明鉴定结果彻底排除了他母亲身上的精子样本属于他父亲的可能性。如果谢泼德没有提起对俄亥俄州错判的诉讼，事情就这样结束了。对一个检察官来说，没有什么比被人说他制造冤狱更感到尴尬的事情了。1999 年秋天，凯霍加法庭的检察

官梅森（William Mason）准备为错判的法律诉讼辩护，申请挖掘出谢泼德夫人的遗骨，目的是取出一些组织样本进行更详尽的 DNA 分析。他的申请得到了法庭的批准。除了其他的证据，他希望可以证明，塔希尔医生在对声称是谢泼德夫人头发所做的分析工作中存在样本污染，所以其结论有误。当然，如果这个工作得到了与塔希尔医生一样的结果，那么它就不能帮助谢泼德医生的儿子为父亲的冤狱昭雪。

DNA 数据库的其他应用

除了支持发展以州为基础的 DNA 数据库来进行犯罪现场样本与记录样本的比对之外，FBI 声称 DNA 数据库至少还为我们带来了三个重大的好处。首先，在研究犯罪现场时，侦探们可以利用 DNA 分析来判断现场的血液或者精子痕迹是属于一个人还是多个人。其次，在公众因为一系列未侦破的罪案（如强奸案）而恐慌时，通过比对几个罪案现场的样本，法医学家可以判断出这些罪案是不同的人干的还是一个连环作案罪犯所为。这个问题的确定对怎样处理其他证据极有帮助。最后，因为（DNA）分子比较稳定，所以 DNA 分析可以用来帮助鉴别严重腐烂的尸体。

在美国，这一类法医学工作最早被国防部大量应用于“沙漠风暴行动”中收集美军士兵的尸骨，他们都是在导弹击中军营时被炸死的。这类工作还被证明在处理民航空难时很有帮助，例如环球航空公司 800 次航班的坠落。1997 年 9 月，美国军事病理研究所的 DNA 实验室完成了对那场惨剧中丧生的每一个人的鉴别工作。最后 15 个鉴定所用的 DNA 都是从海底打捞出的骨头碎片中提取的。在过去 10 年中，科学家们都是根据血亲拥有相同 DNA 序列可能性大的原则，

找到那些在智利被政治暗杀的死难者们“失踪”的尸骨，并还给他们的家人。因为这些死难者中很多都是年轻的父母，他们的孩子被拐骗或者被迫被别人收养，DNA 分析也被用来帮助这些孩子找到他们真正的父母。

1990 年，美国国防部决定构建一套所有美军人员的 DNA 参照样本。病理学和 DNA 专家威登直到 1997 年一直领导美国军事病理研究所 DNA 鉴定实验室，他曾严肃地说：“我们再也不想在阿灵顿国家公墓埋葬一具不知名的士兵遗骨了。”现在，世界上最大的 DNA 库在美国国防部运行。1999 年，数据库中已包含了超过 300 万人的组织样本。每一个新兵都要上交两份血液样本和一份唾液样本，它们被干燥并分开保存在两个地方。事实上，只有当尸骨鉴别出现问题时，这些 DNA 才允许被分析。现在，这些样本计划保存 50 年，当士兵退伍时，他们会要求销毁这些样本。

DNA 法医学的发展（如在谢泼德案中分析旧证物的能力）也带来了一些新的法律问题。在绝大多数的州中，案件终审后再想重新审理非常困难。但一些案件中本来可以应用 DNA 分析证据，审理时却没有分析，即使分析结果可以证明一个被误判的人无罪。在这些案件中，公民应该享有分析证据的权利，并且如果分析结果清楚地证明其无罪，他们应该享有重获自由的权利。我们应该修改规定，只要可以提供重要的 DNA 证据，那么定罪后也可以上诉，而且正义要求我们应立即行动起来。

DNA 法医学也将迫使我们重新审视诉讼时效法（规定经过多少年以后就不再追究凶手刑事责任的法律）的应用。1999 年 10 月，1993 年的一起强奸案的 6 年诉讼时效的钟声刚刚敲过没几天，密尔沃基的助理地方检察官加恩（Norman Gahn）申请了对一个人的拘捕令：“多

伊（John Doe），身份不明，男性，与一个DNA图谱匹配。”加恩发现这个可疑人的DNA图谱与从两个在密尔沃基几乎同一时间被强奸的受害人身上获得的精子样本的DNA图谱相吻合。他使一位法官相信：DNA图谱比一个别名或者一份书面的外形描述记录更有力，而别名和记录经常被作为发放逮捕令的依据。他将DNA图谱输入了州罪犯DNA数据库中，相信在数据库中找到一个同期案件与这个图谱匹配只是个时间问题。这使得一个尘封已久的案子突然变得热起来。

DNA数据库（如美国国防部DNA数据库，最终会拥有几千万个样本）的产生是我们前进道路上的一个奇迹。1998年，路易斯安那州率先制定法律，允许警方在逮捕嫌疑犯时取其组织样本进行DNA鉴定。1999年年初，纽约市长朱利亚尼（Ralph Giuliani）和警察局长萨菲尔（Howard Safir）公开提倡在逮捕后进行强制性的DNA鉴定（如果执行这个政策，那么仅纽约市一年就要进行30万个鉴定）。1999年11月，国际警察局长协会敦促国会要求对每一个被逮捕的人采集DNA样本。因为科技已经能够为每一个人生成DNA图谱了，我们就应当这么做吗?

我们从新生儿身上采集血液样本已经有几十年了，这样做是为了监测罕见的、可治疗的遗传疾病，如果不能及时发现并有效地治疗，这些遗传疾病会导致新生儿智力低下。以后，为每个孩子制备一张DNA图谱的费用也将变得很低，那么我们应当这样做吗? 那些赞成建立全体DNA身份数据库的人说，如果每个人都有DNA图谱，那么职业罪犯很早就可能被认出，这就大大降低了他们被捕前的犯案数目。其他人（尤其是在美国）认为这种提议预示着美国将变成没有人权的国家。

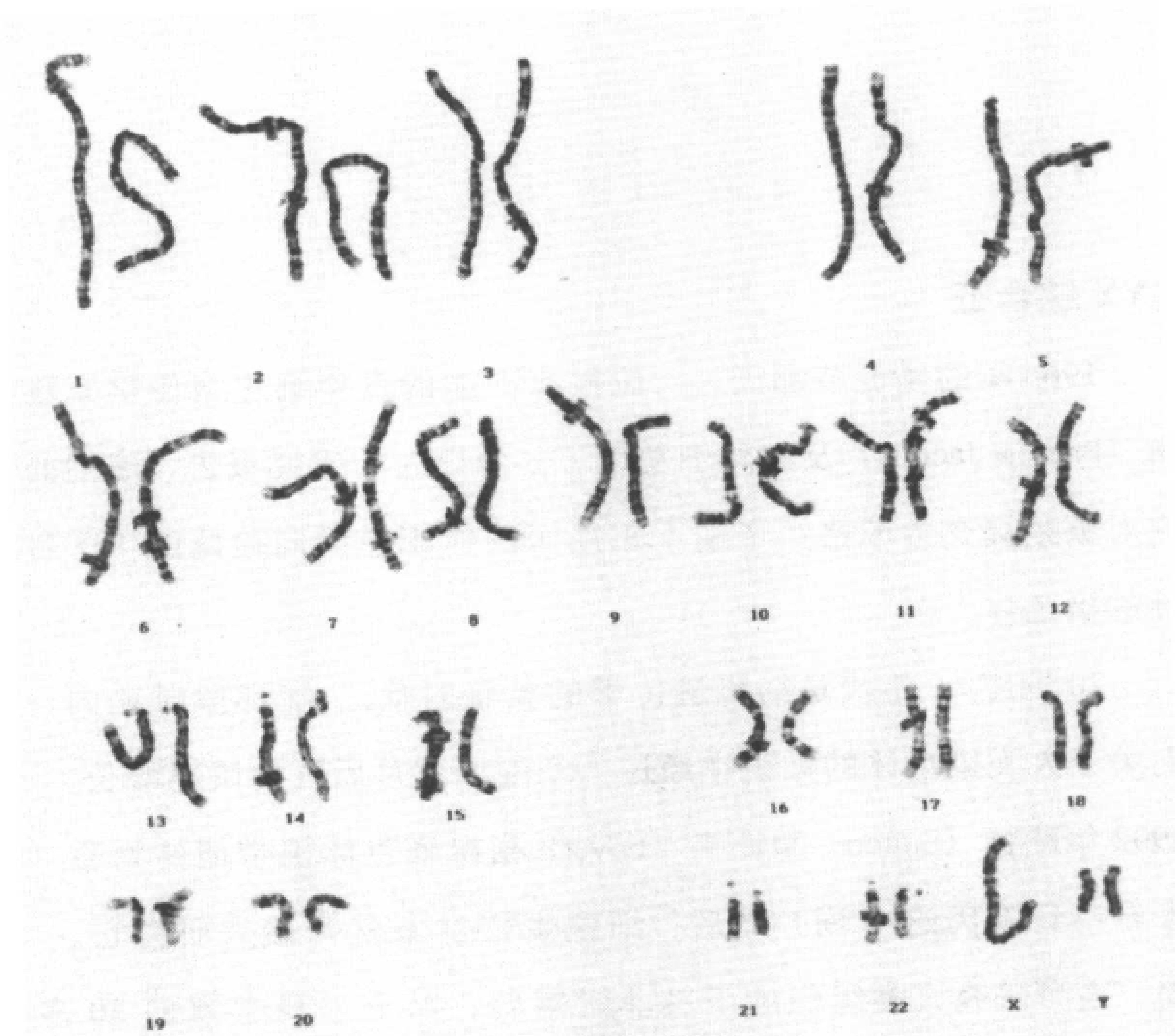
在某些方面，一个编译了每个人DNA图谱的系统会比现在所用

的方法公平很多。将我们构建的数据库局限在罪犯的DNA图谱中，这种成员构成反映了现在的社会偏见。举例来说，如果黑人比白人更有可能被判定犯有一种罪行，那么从某种意义上说，犯这种罪的黑人将会更多。接下来，数据库在辨认将来的犯罪行为时，黑人罪犯的值会加大，大于白人罪犯。

罪犯DNA数据库已经存在。我们只能猜测它们将来的用途。令人担心的一个原因是，数据库现在收录完整的DNA，这对实现数据库的核心目的——用数据库DNA作为参照样本去鉴定犯罪现场的样本来说并不是必需的。由于保存了罪犯的完整DNA——特别是某一类的罪犯（如性犯罪者）或是酗酒导致车祸致死罪的人——我们构建的数据库会吸引行为遗传学家们的极大兴趣。如果我们确定某种遗传变异在罪犯中比在普通人群中更普遍，那么有些人可能就会说，这就是他们容易犯罪的生理标记。我们应当如何处理这些信息呢？这种遗传突变存在的鉴定结果很可能会影响假释的批准。讨论假释的会议就会推测一个遗传上易做某种行为的罪犯会比没有这个标记的罪犯更容易重新犯罪。一些科学家也将会发现他们有无法抑制的兴趣，想去检测孩子们身上的这种倾向性基因，并且追踪他们的成长和行为。

虽然我支持利用DNA数据库去侦破刑事案件以及为无辜的嫌疑人摆脱嫌疑，但是我反对利用这种DNA档案为行为遗传学研究服务。即使在最好的环境中，那种研究可能也只会产生适度的令人难忘的相关性，但这种发现就会误导社会上的一些人，使他们愚蠢地认为犯罪是一种生物学的功能，从而为真正孕育了罪恶的巨大社会经济问题开脱罪名。





一名被鉴定有行为问题和学习障碍的8岁男孩，其额头突出、脸型较长是多一条Y染色体的症状（47条染色体，XYY综合征）。［照片经许可翻印自琼斯（Jones）1988年，感谢健赞公司提供染色体组型］

7. 基因与暴力
突变会导致犯罪吗?

XYY 综合征

1965 年的圣诞节那天，一位很有前途的青年细胞遗传学家雅各布（Patricia Jacobs）及其同事发表了一份惊人的研究报告，他们的研究对象是提交给苏格兰卡斯泰尔斯医院作犯罪倾向检测的 197 名男性的染色体。

20 世纪 60 年代是细胞遗传学的黄金时代。在那段时期内，我们关于人类染色体的知识在经过一个混沌岁月后开始快速增长。从 1902 年萨顿（Sutton）和博韦（Bovet）指出染色体携带遗传物质（还没有用到基因这个词）之后，细胞生物学家就开始去研究它。然而，当时研究人类组织的工具非常落后，以至于科学家们 30 多年的研究中只接受了佩因特（Theodosius Painter）的错误结论：人类细胞有 48 条染色体（23 对常染色体和 1 对性染色体）。在 20 世纪 20 年代早期佩因特研究染色体时，大部分组织中的染色体都没办法去数（在显微镜下就像一盘意大利面条）。在了解到精细胞

的细胞复制周期会对研究有帮助时，佩因特希望得到许可来解剖得克萨斯州精神病院中两个病人的睾丸。在此之前，为了控制这两个病人的行为，精神病院已经将他们的睾丸切除了。在佩因特的第一篇论文中，他推测染色体数目是46条或48条；但在第二篇论文中，他断言就是48条。直到1956年，两位来自纽约的科学家刁（Tio）和莱文（Levan）发明了一种新的方法来分开染色体间的极少的交叠，才发现染色体真正的数目是46条。

1958年，法国遗传学家勒热纳（Jerome Lejeune）发现患有唐氏综合征的人有47条染色体（即患者比正常人多了一条21号染色体），从而证实了大约30年前关于唐氏综合征的病因假设。这个极其重要的发现引起了科学家们的兴趣。在其后几年中，其他科学家在寻找异常染色体数目以及研究它们导致的生理和精神畸变方面取得了巨大进展。但是，任何人对雅各布博士的报告都没有思想准备。

雅各布是依照自己的预感来开始这项研究的。她知道另外一位细胞遗传学家近期已对942个因犯罪和（或）智力迟钝而被英国收容所收容的男性的白血球细胞中的染色体进行计数，发现其中21人比正常人多出了一条X染色体，而这21人中又有7人比正常人还多出了一条Y染色体。这些发现与一项针对2607个智力低下但没有明显行为问题的男性进行的大规模研究结果形成了鲜明对比，该研究发现这2607人中只有2人比正常人多出一条Y染色体。雅各布及其同事想知道“一条多余的Y染色体是否使其携带者具有暴力行为倾向”。如果这是真的，那么我们就有希望从一些有异常暴力行为前科的男性中找到一大批拥有那条多余的Y染色体的人。

在卡斯泰尔斯医院住院的有203个男性，其中197人同意做检测。雅各布和她的同事发现有12人的核型（染色体计数）异常，12

人中有7人具有一条多余的Y染色体。当时并没有人知道生来比别人多一条Y染色体会有什么样的生理或临床后果，但卡斯泰尔斯医院3.5%的病人都患有XYY综合征。毫无疑问，这个值比正常男性随机取样检测的结果要高得多。比如，雅各布曾研究了1500个正常男性，发现他们中只有一人拥有一条多余的Y染色体。那么我们可以假设1000个新生男婴中会有一个有多余的Y染色体，雅各布研究组在卡斯泰尔斯医院得到的结果则是这个期望值的30多倍。雅各布的研究所获得的另一个有趣发现是，多出一条Y染色体的男性好像都比其他病人高得多——那7个男性的平均身高比其他190人足足高了6英寸。

雅各布为自己论文定的标题为：暴力行为、智能低下与XYY男性。她以暗含深意的语句结尾："目前我们还不清楚这个收容所中发现的高频率XYY男性是否与他们的暴力行为、智力障碍或是两者结合有关。"这里的暗示很清楚，在她看来，XYY综合征也许包括了与生俱来的暴力倾向。因此，"犯罪染色体"的概念出现了。雅各布虽然没有这么宣传，却使全世界的记者们为之疯狂。

这个报告引发了科学界和法医界强烈的兴趣和激烈的（有时是痛苦的）争论。随着临床遗传学家发现并研究了越来越多患有XYY综合征的男性，他们了解到，除了个子高之外，患者中的一些人面部还非常粗糙，有严重痤疮留下的疤痕，智力程度也很低。总而言之，他们中的许多人非常像好莱坞电影中粗笨的罪犯形象。但另一方面，多数患有XYY综合征的男性看起来很正常，和平常人一样聪明，并且过着正常人的生活。一些学者推测具有多余Y染色体的人更容易在罪犯中找到的原因是，当他们犯了一点小罪后在被陪审团审问时比别人更有可能被判刑，这一切都是因为他们长了个

“罪犯相”。

1968年，哈佛大学的一些医生发起了一个计划，准备检查几千名新生儿的染色体，并跟踪观察那些具有XYY或者其他异常染色体结构的孩子们的童年和少年时期，他们认为这样就有可能解决关于第二条Y染色体是否导致暴力行为倾向的争论。此言一出，该计划立刻引来了暴风雨般的抗议，尤其是一个总部在波士顿叫做“科学为人民”的组织声称这项研究在科学上毫无意义，而且可能会伤害到孩子们。他们认为，即使研究者提出了忠告，那些被检查出多了一条Y染色体的孩子的父母们很可能还是会认为他们的孩子一定有行为上的异常表现。这会产生一种自我预言实现。如果父母以孩子不正常的眼光去看待孩子，那么孩子很可能就会出现行为上的问题。科学争论开始变成了恶意攻击，不久就陷入到了对抗性的政治苦战之中。面对强大的反对舆论，医生们放弃了这项计划。至今，关于患XYY综合征儿童的发展过程的研究仍然比患其他一些类似染色体畸变疾病的研究要少得多，例如克兰费尔特综合征（患病男孩比正常孩子多出一条X染色体）和透纳综合征（患病女孩生来只有一条X染色体）。

1976年，一项关于XYY男性的研究在《科学》（Science）上发表之后，在很大程度上平息了这方面的争论。该研究小组推测，就像以前指出过的那样，许多XYY男性被投入监狱是因为智力障碍问题以及低下的社会经济地位使得他们比正常人更容易被逮捕和判刑。例如，他们像其他人一样聘请私人律师的可能性很小，更没可能去取得抗辩的成功。

尽管科学争论已然偃旗息鼓，但被告的辩护律师们对在暴力犯罪审判中援引“犯罪染色体”为当事人辩护的可能性产生了莫大的兴

趣。1968年，一名男子谋杀了一位77岁的老太太，但澳大利亚的一个法院以这个男子患有XYY综合征属于精神病患者为由宣告他无罪。几个星期之后，法国一家法院判处于贡（Daniel Hugon）犯有谋杀罪，但因为他的第二条Y染色体而将其刑期减为7年。在美国，至少在7起谋杀案的审判中，辩方都试图以被告多余的Y染色体为由去争取无罪释放或从轻判处，其中只有两位法官允许将此证据呈交陪审团。在每个案子中，对被告的起诉都获得有罪判决。美国唯一一起允许辩方充分展示XYY综合征证据的谋杀案的审判中，辩护方论证被告因患有XYY综合征而无法控制自己的行为，应该以XYY综合征为依据判被告无罪。但最终纽约的陪审团还是宣告这个名叫法利（Sean Farley），身高6英尺8英寸的被告有罪。

精神错乱辩护始于19世纪末对英美法的一个新补充。在起初审理的案件中，被告明显表现出无动机的异常行为。大西洋两岸的法院都作出结论：一些人并不具备判断是非的能力，罪恶感这个概念对他们来说没有任何意义。通过一系列相关案例，法官们认识到有一些罕见的情况存在：有些人的确会突然失去所有的自控能力并受无动机的“不可抑制的冲动”的驱使。纵观其历史，精神错乱辩护一直用得很保守。虽然它在电影和戏剧中为人们所熟知，但在现实生活中很少能够被成功地运用。

XYY综合征可能会带来行为异常的倾向，这点也许可以用于精神错乱辩护，但这种想法在过去20年中已销声匿迹。然而，现阶段的辩护律师仍然不乏一些创造性的策略，尤其在谋杀案审判中更是如此。在最近20年间，低血糖、高血糖、经前综合征和创伤后压力综合征常常被用作精神错乱辩护的基础，但几乎未成功过。

我们知道绝大多数患有XYY综合征的人不会暴力犯罪，但我们

也知道监狱中的相当一部分人（甚至在死囚区的比例更高）智力低下或有轻微的迟钝，他们中的许多人从幼儿时期就有严重的行为问题。很可能这些人中有很多（甚至大部分）都是因为基因变异才导致的智力低下以及行为问题。尽管没有任何证据，但在一些犯人中可能就是一个基因缺陷构成了他们犯罪行为病因学中的一个重要因素。就最近的一起谋杀案审判而言，辩护律师向我们展示了他为了打赢官司可以变得多么顽强。

单胺氧化酶 A 缺乏

1991 年 2 月，一个经常轻微触犯法律的青年莫布利（Stephen Mobley）开枪杀害了佐治亚州奥克伍德市多米诺比萨店的经理。由于莫布利洗劫了收银机并且在抢劫过程中没有遭到抵抗，所以其杀人动机并不清楚。在莫布利被抓到之前的一个月中，他又干了 6 次武装抢劫。最终被抓到后，他对杀人事实供认不讳。在等待审判的日子里，他还经常向同屋的犯人吹嘘自己犯的案子。据报道，他在自己的单人房间中保存了一个多米诺比萨的盒子，他还恐吓看守，说他们长得像多米诺比萨店送外卖的小伙子。

审判中，莫布利的辩护律师采用了一种全新的策略。律师们没有尽可能好地去形容莫布利，而是重点介绍他曲折的童年经历、过去的暴力行为以及曾有过的定罪。律师们向法庭提出申请，希望州政府提供一笔资金以供他们检测莫布利。他们推测莫布利可能存在一种基因缺陷，导致他大脑中一种关键性化学物质水平异常。他们宣称，如果真是这样，那么莫布利的行为很可能就是被一种暴力冲动驱使而不能自已。律师们将其辩护建立在两个论据之上。首先，他们提供了跨度达 4 代、涉及大约 12 个莫布利亲戚的详细信息。他们向

陪审团描绘了这个家族的情形，其中许多成员都无法控制自己的行为，而且酗酒，经常触犯法律。

他们的辩护大致就是讲述朱克斯（Jukes）家族、卡利卡克斯（Kallikaks）家族以及优生学家一个世纪以前研究过的其他几个家族怪诞神秘的家族故事。这些现在听起来十分离奇的案例，因这些律师耸人听闻的描述而使美国公众立刻陷入恐惧当中。在他们的报告中，那些庞大家族中导致犯罪和卖淫的强烈遗传倾向会像眼睛颜色和下巴形状一样代代相传。律师们声称，莫布利的家谱树上也结满了毒果，只有很少一些例外。他们指出，在荷兰一个家族中新的遗传疾病已被确诊，莫布利和他的一些亲戚很可能与他们有相同的遗传紊乱。

荷兰的这一发现始于1978年初。一名年轻女子走进了奈梅亨市一家医院的遗传学诊所，告诉医生她很担心自己家族史上的智力迟钝。她想知道能不能检测她以后生的儿子是否有可能患上这种遗传疾病。当临床遗传学家布伦纳（Hans Brunner）医生接待她并听她讲述情况时，医生迅速意识到这名女子家族史上的智力迟钝可能还只是冰山一角。事实上，所有智力迟钝的男性有时的行为会极端暴力。几个月过去了，布伦纳医生检查了她的家族记录，事实被他不幸言中。他发现30年前，这名女子家族中一位未患病的叔祖就曾经来找过他，他确信自己的家族已被下了诅咒，这个诅咒算计到了他能找到的所有现存的亲戚。这位叔祖的9位男性亲戚患有智力迟钝，他们都会阶段性地爆发极端暴力行为，其中几位还曾经猥亵过自己的姐妹。从那之后，随着时间的延续，家族中又增加了5名轻微智力迟钝而且有暴力倾向的男性成员。

布伦纳认为这个家族的成员很可能患有一种迄今未知的遗传疾

病。在这个家族的积极配合下，布伦纳及其同事决定找出这个异常基因。几年过去了，他们寻找、检查并抽取了24个家族成员的血液去做DNA分析。这些成员中有8位男性是轻微的智力迟钝，他们分别来自4个不同的核心家庭*，都有行为问题。他们定期会爆发为期几天的严重暴力行为，在那期间，他们很少睡觉，即使睡着了，也会陷入极其恐怖的梦境中。一个年轻男子曾经强奸过他的姐妹。几年之后，在监狱的一次劳动中，他用一把干草叉刺中了一名曾因为一些小事斥责过他的监守的胸部。另一个男子因懒惰受到了工场管理员轻微的惩罚之后，就试图开车撞倒那个管理员。其他几个也进过监狱。第三个男子曾经多次用刀指着他的姐妹，试图强奸她们。另外两个犯有纵火罪。在所有这4个家庭里，年轻的女性亲属都因这些男子频繁的性侵犯而拒绝与他们单独相处。

上述家族史非常明显地表明，如果智力迟钝和暴力都归因于一个缺陷基因，那么几乎可以肯定这个基因就在X染色体上。布伦纳及其研究小组利用定位染色体上的DNA标记来寻找这个缺陷基因的位置。他们的目的是寻找到一个标记（一条短的DNA重复片段，因为个体间重复片断长度的差异很大，可视作个体中的分子地址来用于鉴定）来区分遗传紊乱男性和正常的男性。研究者们利用26个不同的标记，马上就将缺陷基因的位置锁定在了X染色体长臂上的一个区域内。他们发现，有一个DNA标记总是出现在患病男性体内，但正常男性的样本中就没有这个标记。这一事实暗示了这个DNA短片断与异常的等位基因紧密相连，并且协同遗传。接下来，他们就在那个区域的基因中调查，看到底是哪个基因有可能导致那些

---

* 仅有双亲和子女的家庭，不与其他亲戚同住。——译者

奇异的行为。

在定位于可疑区域的候选基因中，有一个基因编码一种称为单胺氧化酶 A（monoamine oxidase A, MAOA）的蛋白质。科学家在人类大脑的神经细胞里发现了这种蛋白质，其作用是调控一种重要的神经递质——儿茶酚胺在大脑中的水平。虽然还没有人报道过单胺氧化酶 A 单独缺陷的病人，但已有案例报道由于 X 染色体上的这段区域缺失而导致患者严重愚钝。布伦纳小组检测了患病男子的尿液以寻找 MAOA 水平异常的证据。结果表明，这种重要的脑部化学物质在这些男子体内含量很低，甚至于几乎没有。虽然还不足以证明，但强烈暗示了这些男子编码 MAOA 的基因发生了突变。

几个月之后，马萨诸塞州总医院的分子生物学家布雷克菲尔德（Xandra Breakfield）医生同意与布伦纳医生进行合作，他们发现这个家族中男性的 MAOA 基因确实发生了突变，这个很小的缺陷使得它不能再编码有功能的蛋白质。他们的论文成为第一个明确的证据，证明了单个基因的突变可以导致普遍意义上的异常行为。

他们向法庭申请进行遗传检测，莫布利的律师非常相信布雷克菲尔德医生的工作，她向法庭提交了一份书面陈述，表明她同意进行相关检测，法庭应该批准他们的申请。起诉方反驳说尽管有暴力倾向的家族史，但没有理由怀疑莫布利患有 MAOA 引发的遗传疾病。在莫布利的家族中，无论男性还是女性都表现出暴力倾向，而且没有人智力迟钝，莫布利本人的智商也很正常。还有很重要的一点是，无法证明其家族的任何遗传条件与暴力犯罪的倾向有关系。法官在比较了莫布利的家族史和布伦纳的论文之后，拒绝了辩方的申请，他声明“遗传关系的理论……在科学可接受的水平上不能证明它的陈述是有效的”。1994 年 2 月 20 日，陪审团宣布莫布利的谋杀罪名成立，

判处死刑。莫布利向佐治亚州最高法院提出的请求有一部分就是要求就 MAOA 缺乏进行遗传检测。法院拒绝了他的请求。现在，莫布利仍然待在死囚区中。

随着我们对基因在行为形成中所起作用的逐渐了解，用能证明某种行为受基因缺陷驱使的证据来影响审判也只是个时间问题，莫布利的律师盼望的情况将会出现——法庭允许这种证据成为精神错乱辩护的依据，或者在作判决时将这个因素考虑进去。我们已经看到了这种思想的第一朵火花。1990 年，一位律师因酒精中毒渎职，而一位加利福尼亚法官决定不剥夺这位律师的律师资格，部分原因就是因为他提交了证据证明自己的这种行为有遗传因素，不能受自己的控制。更具戏剧性的是，1994 年，亚特兰大的一位法官决定释放一个因谋杀自己的儿子被判终身监禁的女人，释放的理由是她作案时的行为受到了亨廷顿病（一种显性遗传、成人后发作的疾病，患者的某些特定脑细胞死亡）的影响。

1985 年 7 月 7 日夜晚，考德威尔（Glenda Sue Caldwell）走进了她 19 岁儿子的卧室，朝儿子开了 3 枪，儿子当场死亡。然后，她又去了女儿苏珊（Susan）的房间，并朝她开了枪。子弹擦过女孩的脸，将她的脸灼伤。出于某些原因，考德威尔没有再开枪，苏珊夺过了她的武器，她也并没有反抗。审判时，考德威尔的辩护律师申辩说，亨廷顿病夺去了考德威尔父亲和哥哥的生命，所以几乎可以肯定她也患有这种遗传疾病，正是这个病导致了她的精神问题。当时还没有权威性的方法可以鉴定这种疾病。陪审团认为她有罪，而不是精神病，这在佐治亚州是允许的。基尔帕特里克（Kenneth Kilpatrick）法官判处她终身监禁。在狱中，考德威尔的病情迅速恶化。1988 年，她因额叶上长的肿瘤接受了一次脑部手术，1992 年她被正

式诊断为亨廷顿病，在患者大脑中称为黑质区的部位，细胞退化直至死亡。虽然这种遗传疾病的特征为人所熟知，但在此之前它被称为亨廷顿舞蹈症，患者无法控制自己四肢的活动，一些患者也存在精神方面的问题。

在狱中，考德威尔独自承受着痛苦。在她谋杀儿子之前不久，她的婚姻就结束了。她的女儿受到了严重的惊吓，以至于两年都不敢与母亲发生任何接触。在亨廷顿病被确诊之后，苏珊开始接受那天晚上母亲是因为精神错乱才杀害弟弟的事实。

为考德威尔作诊断的医生们肯定，发生谋杀的那个晚上考德威尔已经患上了亨廷顿病，他们愿意为此进行鉴定。基于这一点，苏珊和考德威尔的律师在1992年开始着手准备上诉。1994年8月25日，经过一场没有陪审团的重新审理后，基尔帕特里克法官推翻了自己以前的判决，以精神错乱为依据宣判考德威尔无罪。虽然考德威尔走出了州立监狱，但现在她被一种更糟的方式幽禁起来了。她的病情不断恶化，以至于不能离开佐治亚地区医院（审判前她就住在这里）。颇具讽刺意味的是，就在母亲被判无罪之后的第二天，苏珊由DNA鉴定得知自己也携带有亨廷顿病的致病基因，说不定哪天就会发病。在接受亚特兰大《宪法报》（Constitution）的采访时，她很愿意谈自己先兆性的诊断，她打算愉快而充实地生活，在被亨廷顿病打垮之前尽自己所能享受所有的美好时光。

要是真有基因变异能导致犯罪，会怎么样呢？

考德威尔的故事极富悲剧色彩，相信大多数人都会赞同法官释放她的举动。然而，如果有人受遗传因素驱使犯下了滔天大罪，但用常规方法去评估，他又像是健全的，那该怎么办呢？恋童癖者尤其可

能会一次次地重复犯罪。当他们被逮捕时，一些人甚至表示他们的痛苦减轻了。很可能经检查后他们中的一些人会查出遗传异常，这个遗传异常改变了大脑中特定细胞对睾丸激素的应答方式（激素的实际水平是正常的）。这样推测是有基础的。我们知道，许多连续犯罪的性侵犯犯人被常规注射狄波-普维拉（Depo-Provera）后，效果良好。狄波-普维拉是一种仿效雌激素、黄体酮的药物，能够抑制睾丸激素的生成。

犯罪行为在家族中成群发生是一个极其令人不快的事实。据美国国家司法局提供的数据表明，1991 年州立监狱的 771 000 名在押犯中有 37% 的人都有一名直系亲属也被关在监狱中。在押的青少年（绝大多数是十几岁的男孩）中，谁所犯的罪越严重谁就越有可能拥有一名在押的直系亲属。刑事学家解释这些数据说，犯罪行为不是从大街上学来的，而是在家庭中。但是，我们不难看出，对遗传因素起作用抱怀疑态度的人是多么外行。

虽然今天研究犯罪家族在政治上是错误的，但在 20 世纪 30 年代的欧洲和美国有很多关于家族犯罪行为的研究。他们通过比较几组同卵双生子和几组异卵双生子的一致率来寻找遗传影响的证据。这个研究是有缺陷的，因为没有什么鉴定可以证明那些被认为是同卵双生子的双胞胎的确是同卵双生子。德国开展这方面的研究问题更多，它们是在优生学思想鼎盛时期完成的。这些研究发现，如果一个同卵双生子被判重罪，那么他的孪生兄弟拥有类似经历的可能性就非常大。异卵双生子（他们只有 1／4 的基因是相同的）之间的一致率通常就小得多。

1977 年，一位刑事学家克里斯琴森（K. O. Christiansen）综述了 9 例已报道的关于双生子犯罪行为的研究。它们包括了对德国（3

例）、荷兰（1例）、芬兰（1例）、日本（1例）、挪威（1例）以及美国（2例）的调查。科学家们共研究了216对同卵双生子和214对异卵双生子。在每一项研究中，同卵双生子间的犯罪一致率都高于异卵双生子。当克里斯琴森汇聚这些数据时，他发现同卵双生子的一致率是0.69，异卵双生子的一致率是0.33，这虽然还无法证明，但强烈暗示了遗传因素的影响。1984年，社会学家罗（David Rowe）通过发放调查问卷的形式，就违法行为对俄亥俄州所有公立学校8到12年级的双生子进行了调查。罗从168对同卵双生子和97对同性别异卵双生子那里收到了完整的调查问卷（回收率为50%）。在同时承认有过违法行为的双生子中，同卵双生子所占的比例明显高于异卵双生子。罗的结论是，调查结果证明在以自我为中心的行为影响因素中，遗传因素起了重要的作用。

20世纪中叶，一些刑事学家利用收养研究来调查遗传因素对于犯罪的影响作用。最浩大的工程是从1924年到1947年研究全丹麦所有的非家族收养。学者们找了14 427个被收养的孩子，并试图对他们及其生父母和养父母进行研究。严格地排除了那些没有充分数据的孩子后，他们的样本中仍有4000个男性被收养者。学者们试图从他们来评估父母在犯罪行为上对孩子的影响。那些生父母和养父母都不是罪犯的男孩中，有13.5%的人至少犯过一次法。养父母中有一人犯过罪的情况下，那些被收养男孩的犯罪率是14.7%。生父母中如果有一人犯过罪，那么这些男孩的犯罪率是20%。在生父母和养父母中都有一人犯过罪的情况下，男孩的犯罪率上升到了24.5%。

当我们研究惯犯的孩子时，得到的数据会更具戏剧性。父母如果犯过三次或者更多次罪，那么他们的孩子即使被收养在没有犯罪记录的家庭也可能继续成为罪犯，并且这种可能性是父母没有犯罪记录

孩子的三倍。被收养的男孩中只有4%成为惯犯，但是所有被收养男孩所犯的罪中有69%都是他们所为。20世纪80年代早期在瑞典进行的一个类似的大规模研究以及20世纪70年代在美国进行的研究都发现，生父母的犯罪史和一出生就被人收养的孩子的犯罪可能性之间存在着密切关系。

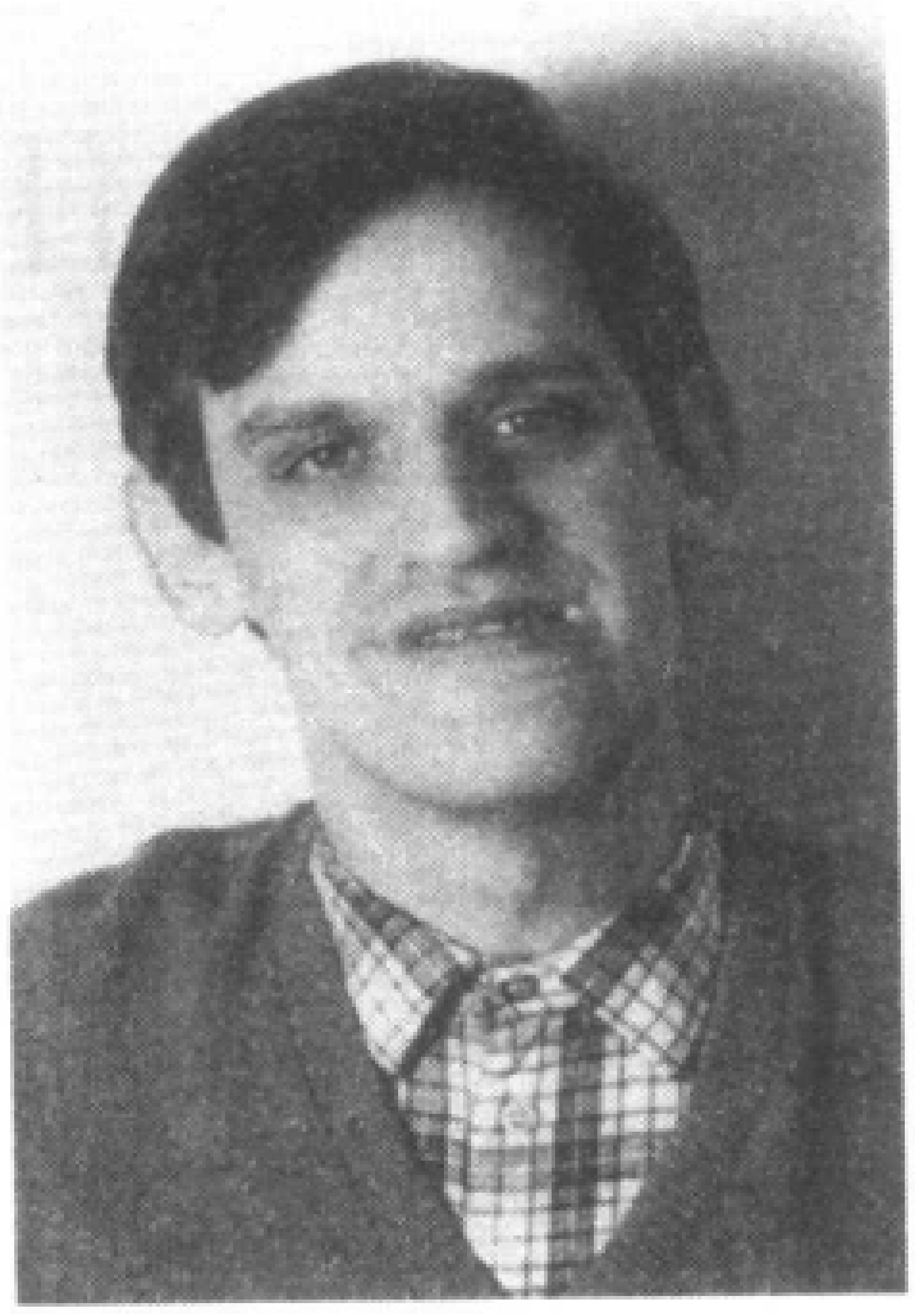
假设有些人无法控制自己的暴力行为，而且查出是他们患有的一种遗传异常驱使了这种行为，当他们被发现犯了法时，就应该因精神错乱而判他们无罪并把他们不明不白地幽禁于一间州立医院吗？关于生物学上驱使行为的新知识将会怎样改变我们社会对罪恶和清白的看法？现在，这些问题还带有纯粹的投机性，我们有充足的时间去讨论它们。我认为我们可能会发现那些因罕见基因变异而导致异常行为的案例，那么我们就要考虑他们的情况，重新定义精神错乱辩护。那些发现最终会导致我们从医学的角度来定义犯罪吗？有一天，那些确定犯过某些罪行的人会因为被诊断出患了一种神经发育障碍，就只需接受强制治疗而不用被监禁了吗？我们才刚刚翻开人类基因组这本天书，而且我们对行为遗传学的认识还停留在初级阶段，面对这些现实，事实上我们没有证据可以作这种预言。当然，我们也没有证据去反驳那种未来的可能性。

类似将MAOA编码基因的突变与暴力行为联系起来的发现又引起了其他的麻烦。我们可以去检测荷兰家族每一代的年轻男孩，并且鉴别出那些遗传了突变基因的孩子。这些期望扭转孩子暴力倾向的家庭、医生、心理学家及其他一些人，应该从孩子的幼年起就对他们的成长施加影响吗？如果为了达到扭转效果而采用的改变心智的药物具有严重的潜在副作用，那该怎么办？如果需要用药，该在什么时候？我们究竟应该怎样决定何时开始？老师和邻居们会怎么

对待那些孩子？当一个女人做产前诊断，表示自己并不排斥生一个轻微智障的孩子，但不要生成年后有可能攻击自己的孩子时，医生应该怎样回应她？

类似这样的问题让我们更接近于了解自身的渴望。考虑到遗传与暴力间可能的联系，一些人宁愿根本就不去涉及这个研究。1992年，美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）因为资助一个遗传与犯罪行为会议而遭受抨击之后，撤回了这笔7.8万美元的资金。这笔款项本来已经拨给了马里兰大学的一位学者沃瑟曼（David Wasserman），拨款的撤回使得他和他的学校威胁要起诉NIH违反了第一条修正案。经过冗长的谈判和3年的延迟，会议最终还是召开了，不料又因20世纪60年代形式的室内静坐抗议而中断。尽管会议在动荡的环境中进行，但是与会的学者们好像都同意一个看法——对犯罪行为进行遗传学研究是愚蠢的，因为犯罪行为是一个一直在变化的社会的构成物。

随着我们更多地了解行为遗传学，尤其是主要精神疾病（参见第9章）的遗传学，假以时日，我们很有可能开发出可以改变易患疾病遗传体质的药物和其他疗法。这样的进展至少将动摇我们对19世纪“自由意志”概念的信任，而这个概念为刑事犯罪审判制度奠定了基础。





一名患有脆性 X 综合征的男子，其染色体组型显示出一条 X 染色体发生了断裂。［照片翻印自《产前诊断和筛选》（Prenatal Diagnosis and Screening）第 120 页，© 1992 年，布罗克（D. J. H. Brock）等人主编，经利文斯通出版社（Churchill Livingstone）许可，感谢健赞公司提供染色体组型］

8. 不当出生
医生应当知道什么？

1986年冬天，凯瑟琳·奥布赖恩（Kathleen O'Brian）* 开始担忧她16个月大的儿子迈克尔（Michael）出了什么事。除了偶尔耳部感染以外，这个小男孩身体很好。他吃得很多，长得很壮，但刚刚会自己站立起来，而且还不会说一个词。当凯瑟琳与儿科医生谈及儿子的状况时，医生试图打消她的疑虑，说道："每个孩子的发育都有自己的步调，现在担忧还为时过早。"不过，医生还是同意3个月后再对迈克尔的发育进行一次评估。迈克尔是比尔·奥布赖恩（Bill O'Brian）和凯瑟琳的第一个孩子。乐观的比尔已多次告诉她不要对儿子太过担忧。凯瑟琳回到家中已打消了些许疑虑，她期待着有证据证明是自己错了——但它终究没有出现。

3个月后，当塔金顿（Tarkington）医生再见到迈克尔时，正是南部晚春闷热难当的时候。凯瑟琳在开车去诊所的路上一直在想，所

* 本篇基于一个真实的案例，我改动了当事人的姓名和地址以保护其隐私权。——著者

有比迈克尔小几个月的邻居小孩都已经会在场地内跑动，而迈克尔却很少自己站立。她琢磨医生在做细致的发音检查时的面部表情，知道医生也和她一样担忧。医生说："迈克尔的发育的确滞后了，但我还不能找到可以解释的原因。"凯瑟琳和医生一起回顾了她妊娠时的健康状况以及夫妻双方的家族史。所有的事看起来都还行，儿科医生只好去安排专家会诊。

在接下来的6周时间内，语言病理学家、理疗医师、社会工作者、职业治疗师、心理学家、听力学家以及小儿神经学家均对迈克尔的状况进行了评估。他的听力尚好，但根据各项测试综合起来看，20个月大的迈克尔得分大约相当于11或12个月大的孩子。一旦抱他起来，他就可以扶着家具到处走动，但他不能独自行走，而且还不会说话。专家们一再地询问相同的问题。很明显，大家现在都发现迈克尔的确不太对劲，但还是没有人知道原因。在一位神经学家看来，唯一的线索就是迈克尔的面部稍稍有些古怪。迈克尔的头部与身体相比有些大，两眼间距比正常情况要小，腭部拱起较高。不过，任何人看到迈克尔在吃冰淇淋蛋筒时还是觉得他挺文静。如果他不是发育过于迟缓的话，也不会有医生认真琢磨他的面部特征。

与每年成千上万的其他孩子一样，迈克尔被诊断为儿童广泛性发育障碍（PDD），这个名称用来宽泛地定义未明原因的儿童疾病。尽管没有人知道问题出在什么地方，临床小组还是采用物理治疗和言语治疗的详细方案来最大限度地促进迈克尔的发育。虽然知道迈克尔很多地方几乎都是正常的，但一位神经学家还是对他的头部作了CT扫描，并通过血液检测来研究他的染色体。他还让迈克尔去看了一位临床遗传学家。

凯瑟琳又一次怀孕了。她非常忙，也希望现在对迈克尔的治疗

能有很好的效果。她不想带迈克尔去遗传诊所。1987年4月，凯瑟琳生下了一个健康的女儿，她发育正常。这年秋天，凯瑟琳带着已经3岁但发育相当迟缓的迈克尔去看一位遗传学家。

这位临床遗传学家对迈克尔是否具有不同寻常的面部特征特别关注。他也认为迈克尔的头部相当大，他还注意到迈克尔有内侧眼皮皱折——眼睛内部一个很小的多余组织（亚洲人中常见），以及很小的、稍微有点厚的耳朵。他认为迈克尔的关节有些松弛，使得其四肢移动范围较大。不像那位神经学家，他认为孩子的腭部还是正常的。如同常规的儿童检查时必须考虑细微特征一样，这位遗传学家也要检查迈克尔的双亲。在看过迈克尔父亲3岁时的照片并到办公室查看其面部后，遗传学家注意到迈克尔那略微不同寻常的特征在他父亲童年时也出现过，这样的家族特征对解释迈克尔的发育迟缓帮助不大。由于既不能明确地诊断，也作不出进一步检测的建议，遗传学家决定采取一种保守的做法——他在迈克尔医疗记录本上写下建议:如果奥布赖恩夫妇决定还要一个孩子时需要作进一步的评估。同时，他要求一年后再看一次迈克尔。

奥布赖恩夫妇也许觉得医生们已不能提供更多的帮助，决定不再与专家们接触。1991年，他们又生了一个儿子，但很快发现他又是发育迟缓。1993年，另一位医生给他们做了新型的DNA检测，发现迈克尔和他的弟弟患的是一种遗传类型的智能落后，称为脆性X综合征（fragile X syndrome）。获知这一诊断结果后，奥布赖恩夫妇马上将那位为迈克尔做检查的临床遗传学家告上了法庭。他们声称，如果这位遗传学家能对迈克尔作出正确的诊断，他们就会知道对后来的妊娠而言另一个儿子患同样疾病的高风险性，而他们也会采取行动来避免这种结果——像这样的案子常常被称为“不当

出生诉讼”。

脆性X综合征

脆性X综合征研究始于20世纪40年代。当时，马丁和贝尔两位医生描述了一个家族中部分男性成员的严重智力落后症状以及非同寻常的外部特征（包括大头、单杯状耳、长脸、非常大的睾丸等），人们后来又从这个没有女性患者的家系中发现是X染色体上的一个突变引起的智力落后。1969年，遗传学家卢布斯（Herb Lubs）意外地注意到，具有未诊断智力落后患者的细胞在一种维生素（叶酸）含量较低的肉汤培养基中生长时，它们含有看似断裂的X染色体。随后10年间，一批研究小组从独立的观察出发，在了解智力落后方面取得了非常重要的进展。在研究较大的州立医疗机构中生活的智力落后患者的细胞过程中，研究人员发现当细胞在不含叶酸的培养基中生长时，多达5%～10%的细胞具有显微镜下可观察到的断裂的X染色体。

随着科学家们的研究从医疗机构内群体转向其他群体时，他们发现脆性X综合征是智力落后的一种常见类型。到20世纪80年代，我们知道大约1250个新生男孩中就有一个患有此病。我们还知道他们在长到青春期之前看起来还相当正常，只有当他们完全脱离童年后面部特征才变得古怪，睾丸变得非常之大。此外，人们逐渐清楚，这种遗传紊乱是不一定的。一些人几乎没有与该病相关的特征且轻度患病，而其他人也许会表现出严重的智力落后。

1987年，也就是那位临床遗传学家评估迈克尔·奥布赖恩状况的那一年，科学家们还没有发现引起脆性X综合征的基因，也没有人知道为什么这种疾病有这么大的表现范围（从轻度到严重落后）。对脆性X综合征的检测方法很好，但还不完善，也相当昂贵，它尤其难

以用于胎儿检测，而且大多数遗传实验室也不愿意提供这方面的服务。在发育迟缓不可解释的男孩中，如果医生对其进行脆性X检测，其结果为阳性的机会约为2%～3%。

20世纪90年代期间，人们在了解这种疾病的分子基础方面取得了长足的进步。今天，我们知道脆性X染色体是由X染色体长臂上的一个异常突变所致。CAG组成的碱基对单元通常有一个拷贝数范围，在患者中，拷贝数被扩展而远超出正常长度，破坏了该基因编码的蛋白质。现已发现大概有10多种其他神经疾病是由其他基因中类似的突变所致。尽管脆性X基因已被克隆，我们对其蛋白质所执行的生化功能还知之甚少。

由于奥布赖恩夫妇所生的儿子均患该病，凯瑟琳就是此基因的携带者。在她的卵细胞形成期间，两条X染色体之一比正常重复单元要长。遗憾的是，她的每个儿子都来自携带该突变的X染色体的卵细胞。直到这次作出诊断之前还不为凯瑟琳所知的是，她有1/4的可能生下一个患有此病的男孩（1/2生男孩的可能性乘上1/2该男孩遗传此突变染色体的可能性）。

不当出生与不当生命

奥布赖恩夫妇的诉讼实质上是认为那位遗传学家没有对迈克尔作出脆性X综合征诊断，从而使他们丧失了有关信息，这些信息可以让他们规避生下第二个智力落后的儿子。

美国第一桩不当出生官司发生在20世纪60年代后期，一位新泽西州妇女生下了一个由风疹病毒引起的严重先天缺陷的孩子，她后来得知在怀孕第15周时她的产科医生已诊断出她被风疹病毒感染。当时，流产在新泽西州是违法的，这一事实对这场医疗失当官司来说至

关重要。医生争辩道，他不能警告这名妇女这个孩子有严重残疾的风险，因为她若知道这个事实后唯一可以采取的行动是违法的。这名产科医生最终赢了这场官司，尽管事实上这名妇女可以到纽约州去合法地流产。

随后几年内，法律风气有了很大的改变。在60年代后期和70年代初期，若干上诉法院公布了他们的观点，在涉及医学中知情同意尺度时特别强调了医生披露的职责。1973年1月，美国最高法院宣判了罗诉韦德案（Roe v. Wade），承认受宪法保护的隐私权，包括了妇女流产的权利。随后，通过产前检测以获得用于染色体研究的胎儿细胞成为可能。1975年，当判定一桩与新泽西州案看起来一样的风疹病毒感染诉讼时，得克萨斯高等法院裁决一名妇女可以起诉她的医生未告之重要的风险信息。

在过去的20多年中，已有超过上百桩妇女状告医生的不当出生诉讼。广义上讲，这些案子都可归为两类。一些案子（如奥布赖恩案）诉遗传诊断失当——医生没有作出他或她应当作出的诊断。更常见的是诉讼人控告一名医生没能对一个妇女提出应当对所有妇女（不管其家族史如何）都要提出的警告。例如，35岁以上的妇女生育因唐氏综合征而导致的智力落后婴儿的风险比25岁妇女要高得多。该病由一条多余的21号染色体所致（通常是由于卵子染色体在减数分裂期的错误分裂）。如果对一位妇女进行产前检测，并获得胎儿细胞来研究，唐氏综合征就很容易诊断。在20世纪70年代末期和80年代初期，许多州的高等法院都认为产科医生有责任警告孕妇，发生唐氏综合征的风险与育龄相关。如果一位妇女生下患病婴儿，并证明医生没有警告过她，她可以诉讼不当出生案，并可能获得较大数额的赔偿金。

法院为界定这一新事物非常努力。法官们对伤害的性质和损失

赔偿范围的意见极不一致。不像大多数诊断失误案，在不当出生诉讼中，医生不能被控告有不当行为或引起伤害的行为。例如，患唐氏综合征孩子的未来在由携带21号染色体一个拷贝的精细胞穿透有两个拷贝的卵细胞那一刻就被决定了。所有的遗传疾病都始于胚胎形成期。这一基本的生物学事实导致几乎所有的州法院都拒绝受理“不当生命”诉讼，它与不当出生案常常被看作是平行的。

不当生命案源于相同事件，但不像不当出生案中妇女是原告，不当生命案是以患病儿童为案名的。事实上，在不当生命案中，孩子身为原告的立场是：若医生已对一名妇女作出适当警告，她就应采取行动避免生下这个孩子。诉讼所坚持的是，应对孩子的母亲给予合适的治疗，但若如此，原告也就不存在了。在很多法官看来，受理这样的诉讼似乎荒谬了些。法官们一再地反问，如何能将一个因遗传疾病而“受损”的生命同一个不存在的生命进行比较呢?

在不当出生案中，赔偿问题给许多法官带来了麻烦，也导致州法院要运用不同手段来解决不同范畴的实际问题。大多数法院的分析从维护一个智力落后或患其他疾病孩子的利益开始。在计算赔偿过程中，福利部分算作对一个具有严重疾病的孩子或家庭的巨大心理和社会影响的补偿。在许多州，法官并不会因医生未能对有明显风险的妇女作出警告而判其给予她们精神赔偿。他们将赔偿金的额度限定在养大这样的孩子所需的特殊开支内——这笔数目可能会很大，但比起给予其他类型的“脑损伤婴儿”动辄上百万美元的赔偿金，还是要少得多。

诉　　讼

奥布赖恩案历时差不多5年才判决，该案最终归结为两个问题。

1987 年末检查迈克尔的那位临床遗传学家没有建议迈克尔去做脆性 X 综合征检测是否违反了诊断的标准？那位遗传学家和其他医生应当对迈克尔及其家庭给予更严厉的重复患病风险警告吗？随着时间的流逝，双方都投入了更多的感情和财力，所有和解的期望都化为泡影。此案开庭时，陪审团由 12 位男女组成。他们 6 周时间都坐在狭窄的法庭中，面对一名妇女和一名遗传医生。这名妇女认为自己遭受了莫大的委屈，而遗传医生则认为自己对一个棘手的病例已做了很好的工作，也给予了最好的建议。

随着反方律师将大量的病历和处方堆积在桌上，传唤一个接一个的证人，越来越清楚的是，结果将取决于陪审团如何看待近 10 年前 12 月的一个下午那位临床遗传学家所做的一切。他对迈克尔的问题作了合适的评价吗？他应当安排一个脆性 X 检测吗？他对奥布赖恩夫妇提出过下一次怀孕的风险警告吗？为了确定这些问题，陪审团不得不权衡该遗传学家当时所用的标准，而不是现存的标准。原告也传唤了两名遗传学家来检查 1987 年对一个不可解释的发育迟缓儿童进行遗传评价的实用标准。我当时是这次庭辩的一名专家证人。

原告律师喜欢穿浅色的苏格兰花格运动衫，他是一位很有经验的医疗失当案律师，他对此案索赔 2000 万美元。他不想留任何死角，花了两整天去看他请的两位专家证人的证词。他们提出了三个要点：（1）依他们的看法，对一个临床遗传学家来说，1987 年末评价一个不可解释的发育迟缓男孩的常规标准是需要安排做脆性 X 染色体检测的；（2）即使没有这样的标准，由于迈克尔的面部表现出这种病的病征，遗传学家应该安排做这样的检测；（3）医生没有适当地警告奥布赖恩夫妇，当孩子有未知原因的严重发育障碍时，下次怀孕时重复出现的可能性高达 1/4。

我是庭审第27天早上被传唤的第一个证人。原告律师几个月前罢免了我，当时他问了我几个小时关于这些问题的看法。他准确地知道辩方律师会问我，我会怎样回答，又该反询问什么。在检查我作为一个专家所建立的信誉后，辩方律师很快就进入到已经持续很长时间的庭审中。他允许专家提供专业观点。在一个很轻松的环境中，他就像一个骑师熟悉山丘一样，了解到我的观点，即1987年秋天对一个严重发育迟缓男孩的每一种评价都还没有硬性要求做脆性X检查。那位临床遗传学家已经作了一个细致而全面的评价以及理由充分的决定，而且在医学记录本上写了咨询意见，清楚地表明他已经恰当地警告过这个家庭未来怀孕的风险。

对我的直接诘问的一个关键点是我曾经（出于与这个案子有关的理由）让几百个临床遗传学家决定他们对于应用常规脆性X检测的看法。1991年之后已有大量的案例被评价，这一年人们已经将“肇事”基因克隆，而且有一个新的更精确的DNA检测工具投入应用，临床遗传学家应当要求做脆性X检测，不管病人的家族史和病征检查结果如何。然而，大多数人也相信1987年并没有什么标准要求做这样的检测。对我的询问仅用了大约两小时。

原告律师面临一个关键的决定。基于有关我对陪审团的影响力以及我怎样对待他的交叉诘问，他可以决定要么同意我的证词，要么与我斗争。如果他说：“法官，没问题了”，我就下台，直接离开法院，开始从陪审团的记忆中消失。随着时光流逝和庭审的继续，我的观点的影响力也许会减弱。我并没有站很长时间。如果陪审团接受我所说的是正确的，原告将输掉这场官司。要求2000万美元赔偿的律师什么也得不到。他用头脑计算几秒钟之后发现没有其他人是有利害关系的，他决定攻击我的观点，希望减少其在陪

审团员脑子中的分量。

在随后4个小时的大多数时间里，这个对我的观点中薄弱环节相当清楚的律师不断强调这一点。脆性X综合征是智力落后最常见的遗传形式吗？是的。临床遗传学家在1987年知道这一点吗？是的。染色体检测对患者有效吗？是的。它已是可行的吗？是的。那么，为什么临床遗传学家没有安排这样一种检测而不算诊断失当呢？

每条推理看起来都天衣无缝，但在一个案子中，你不能用今天的知识去推断10年前发生的事。遗传学家在1987年知道脆性X综合征，但绝不像1997年知道的那么多。染色体检测也是可行的，但它十分昂贵且不方便，用它对发育迟缓的男童进行检测，很可能100例中仅有3名左右会被诊断出有脆性X综合征。换言之，一个临床遗传学家所见的病人样本数相对不多，而且这些病人中的大多数本就未得到明确诊断，所以，即使他要求病人去做脆性X检测，可能十几年中仅能检测出一个阳性病例。但在我看来，那位遗传学家已经作了一个评价。他已经仔细考虑了迈克尔的面部特征，并将它们归结为家族性的而不是脆性X综合征的。回过头来看，他是错了，但他当时所作决定的过程是对的。我坚持认为，确保他可靠的唯一方法是当时的诊断标准是否要求所有的医生评价像迈克尔这样的孩子时必须安排做脆性X检测。在我看来，当时不存在这样的标准。陪审团同意了。在我作证一周后，辩方律师打电话告诉我，仅仅休庭讨论两个小时后，陪审团就作出了对辩方有利的裁决。

这个案子的利害关系比它已经显现的还要大。在美国，从1984年到1991年的7年间，每年大约有10 000～15 000名新生儿患有脆性X综合征，大多数并未被诊断，他们在童年期都很好。在上千个案例中，他们的父母并不知道其遗传风险，生了更多有患病风险的孩

子。女孩也一样，具有这种病的温和型（不太严重的病情，因为另一条正常的X染色体在体细胞中抵消了有突变的一条X染色体，就像在血友病、肌肉萎缩症中一样）。有成千上万个家庭，其中两个孩子都患脆性X综合征。如果奥布赖恩一家赢了这场官司，上百个具有类似情况的家庭也会打不当出生的官司。奥布赖恩诉讼可能会在每个州重复。

每一个争论医学诊断标准的官司都比两个政党之间的争吵还要厉害。这是有关社会政策的争论。从某些观点出发，确定一名专家医生错在只给出建议而不是安排容易做到的检测是对的，但我们应该首先形成一个大体一致的看法，即怎样决定他在某个时刻就要这样做。我知道这样做的最好途径是要求专家集体决定他们自己的事情，然后才公布他们的决定并依此行事。不当出生诉讼是一个痛苦的而且并不有效的决定社会政策的方法。它们本质上是回溯性的，每一个负面效应的发现都会响彻大地，激发更多的诉讼。

第三篇　行为

是基因令我们如此吗?



克雷珀林。（照片来自美国国立医学图书馆）

9. 精神疾病 有多少是遗传的?

躁狂抑郁症

宾夕法尼亚州的兰开斯特县有着连绵起伏的山丘和美丽的田野，那里看上去与躁狂抑郁症（manic-depressive illness）的遗传学研究似乎没有关系，但这个迷人的地方却是一个特殊群体——阿米什人（the Old Order Amish）的家乡，他们独特的生活方式引起了遗传学家的特殊兴趣。阿米什人已在兰开斯特县居住了将近200年，是虔诚、严谨而勤劳的德国移民的后裔。纵然被现代文明所包围，他们仍然遵循着传统的耕地播种方式。现有的1.2万名阿米什人都是18世纪初移民美国的30多人的后代，而且他们只在自己的生活圈子中寻找伴侣，所以阿米什人具有与众不同的人口结构——其遗传成分在历代没有受到太大的扰乱。此外，若干罕见遗传疾病的患病人数在他们之中不断增长，包括一种侏儒症。这使得大约50年前，约翰·霍普金斯大学医学院的麦库西克（Victor McKusick）博士开始研究这个群体。随着基因图谱技术的改进，麦库西克认识到阿米什人无疑是一个理想的研究对

象，尤其是对复杂遗传病（如精神病等）相关基因进行定位的研究。并不是说精神疾病在阿米什人中更为普遍，而是说在他们中更容易确定其遗传影响。

20 世纪 70 年代早期，麦库西克的一个学生埃格兰（Janice Egeland）博士——现在是迈阿密大学的精神病学家——决心投入大量的时间和精力去取得阿米什人对她这个外来者的信任，从而可以接近他们来研究躁狂抑郁症（也被称为双相情绪病或者双相情绪失调）。埃格兰用了将近 10 年的时间才建立起与阿米什人的关系，至今这关系已持续了近 30年。

严重抑郁症是西方医学界最无能为力又消耗财力且容易误诊的疾病之一，躁狂抑郁症是严重抑郁症的一种形式。 1993 年的一项研究表明，每年约有 1100 万美国人罹患临床抑郁症，使得他们总共缺勤多达 2.9 亿天，而美国经济每年也至少因此损失 430 亿美元（包括在工作上的损失以及社会福利的支出），仅次于心脏病带来的损失。在1100万临床抑郁症患者中，大约 180 万是躁狂抑郁症患者。 最近的估计更是将这个数字提高到了 250 万。

每个人都有过悲伤或者失落的感觉，所以会对那些被严重抑郁症困扰的人们产生共鸣和同情。 而躁狂抑郁症是一种更难理解的精神疾病。 在亢奋或者说躁狂的状态下，病人可能连续好几天都无法入睡。 患有诸如欣快症等精神病的人会用好几个小时去筹划做些荒谬夸张或者十分愚蠢的事情。 对癫狂最著名的描述来自作家比尔斯（Clifford Beers）的亲身体验。 当处于癫狂高潮时，他感到了一种不可遏制的想要写信的冲动，此时的行为也远超出常理范畴。 如果给他大量的纸张，他能写出和走廊一样长的信。 比尔斯曾有一次写出一封长达 100 英尺的信，有时还能连续不断以每小时至少 1800 个单词

的速度写上好几个小时。我还是医科学生时曾遇到过与此十分相似的情况。那时我被安排照顾一个处于癫狂状态的人，在被送进医院之前，他连续48个小时都在反复拆装一台正常运转的冰箱。

躁狂抑郁症并不是一种典型的孟德尔遗传病。但许多躁狂抑郁症患者都有亲属同患此病或患有单相抑郁症（忧郁但不躁狂）。阿米什人患躁狂抑郁症的风险并不是特别高，但埃格兰博士及其他研究者之所以要在阿米什人中研究这种复杂疾病的遗传性，是有充足理由的。阿米什人大都是几世同堂的大家族，他们从不喝酒也很少吃药（这些通常会混淆抑郁症的临床诊断），而且他们一般都是近亲结婚，这就意味着如果一个家族中有几人得了同一种遗传病的话，这些病例极可能是同一个基因的遗传因素所致。

20世纪30年代起，欧洲精神病学家就开始研究某些抑郁症以及躁狂抑郁症在人群中的流行情况。在几个不同国家的研究所得结果非常一致。这些结果表明，约200个成年人中就有一个存在严重的精神障碍。躁狂抑郁症患者的亲属罹患此病的概率会比平常人高，为了证明该临床印象，很多精神病学家开始进行家族研究。家族研究的关键是以足够多的人群为样本，全面比较在先证者（第一个患上此病并值得关注的人）出现之后，其近亲患上同样疾病的概率。在20世纪60年代前就已进行的主要研究——大部分也都是在欧洲进行的——获得了一致的结果。严重精神障碍患者的嫡亲同患此病的概率很可能比常人要高出20倍。在单相或者双相抑郁症病人的父母、兄弟姐妹或者孩子中，1/10的人也为抑郁症所苦。

20世纪70、80年代间，人们对抑郁症进行了更系统且严谨的研究，发现躁狂抑郁症患者的近亲患上此病的概率十分高。早期研究虽然表明，单相抑郁症患者的近亲比常人更容易染上严重抑郁症，但

是 70、80 年代的研究却没有发现更多的证据。总的来看，1985 年前的各种家族研究均强有力地表明了躁狂抑郁症比一般的单相抑郁症具有更多的遗传负荷*。先前和近来的研究不同的一个重要原因就是现阶段对双相抑郁症的诊断较之从前更为严谨了。一些在 1940 年被诊断为患有躁狂抑郁症的人在今天看来也许是被误诊的。

除了家族研究，其他在精神病遗传学上用途广泛的研究工具也能用于检测双生子中疾病的成对一致率。这个复杂的术语描述了一个非常简单的统计量，即在一个实验组中，将双生子均患此病的对数除以双生子中至少一人患此病的对数所获得的值。若一致率为 1.0，则说明患病原因完全是遗传所致，若该比值为 0，则表明不受遗传影响。通过比对异卵双生子和同卵双生子间的一致率，研究人员推导出一个关于独特表型遗传率的测度。即便考虑到环境因素的作用，在同卵双生子之间极高的一致率也足以说明其受遗传影响之大。有些观点认为双生子行为上的很多相似性应该归因于他们共同环境的影响。为了反驳上述观点，近来人们开始着力于研究分开抚养的同卵双生子的特性。大多数有关双生子患上躁狂抑郁症概率的研究早在 1960 年之前就已完成，结果表明，同卵双生子躁狂抑郁症的一致率（大约有 0.8）远高于异卵双生子（大约为 0.1 至 0.2），再次说明了遗传因素对躁狂抑郁症作用很大。

另一种用来研究精神病遗传率的流行病学工具就是领养孩子的研究。常用的方法是确定一组从小就被收养后来又被诊断出患有特殊精神病的孩子，然后比较其养父母和亲生父母的患病率。遗传学假设认为，比起养父母来，亲生父母将更有可能患病。由于对躁狂抑

* 指一个群体由于有害基因的存在而使其适合度降低的现象。——译者

郁症的这类研究并不多，对这个遗传假说的支持也就显得较弱。

20世纪80年代早期和中期，分子生物学家在人类染色体上的DNA标记定位方面取得了重大进步。而分子图谱技术的发展也使发现致病基因的方式有了革命性的进步。临床研究者现在可以研究在数代同堂的大家庭中是否存在某种疾病，并且可将诊断结果与特有DNA标记的存在或缺失联系起来。如果好几代患者基本上都拥有同样的一对标记，表明这种疾病很大程度上受定位于这对标记间的一个基因影响（如果不是直接导致的话）。第一条用来研究是否存在致病基因的染色体是X染色体，它也是最容易进行研究的一条染色体，因为来源于此的遗传病一般只影响男性。有人提出这样一种假说：某些躁狂抑郁症应归因于一些与X染色体连锁的基因。现在已有许多研究正在对此假说进行检验。尽管这个问题尚未得以解决，证据在总体上也并未给人以深刻印象，但已有研究的确发现了支持这个假说的证据——一项在以色列进行的研究发现，有5个耶路撒冷家族患有的疾病与X染色体连锁基因有关。

1987年，埃格兰博士和她的同事们在《自然》（Nature）杂志上发表了一篇论文，论述了使阿米什人易患躁狂抑郁症的基因定位于11号染色体的一个小区域中，这为上述假说提供了充足的证据。这篇论文建立在对来自同一大家族的81个个体的临床和基于DNA的研究之上。该文指出，该家族的14个患有明显精神障碍的人中，有11个为躁狂抑郁症。这份报告是最早通过搜索整个人类基因组来寻找基因连锁证据的一项尝试，发现那些具有占优势的传播模式以及略高的外显率（使疾病显现的可能性）的基因导致了该病的发生。这篇文章的证据如此有力以至于科学家们大力推崇："一个简单的遗传机制就能解释躁狂抑郁症在家系中的传播，这应该能促进对其他常见临

床症状的类似研究。”

该论文令科学家和公众产生了浓厚的兴趣，但在同一期《自然》上发表的另两篇论文却并没有找到证据证明在11号染色体上存在与躁狂抑郁症相关的基因，这个事实令该领域研究有些止步不前。对这样一种复杂而又常见的疾病而言，出现遗传异质性（若干不同基因中的任何一个变化都可能成为原因）一点也不令人意外。躁狂抑郁症的易感性可能是由于某种生化过程的缺陷所致，很可能几个不同的基因与此有关。人们在精神病学研究方面已取得了一些进步，一些评论为精神病学新纪元的到来而欢欣鼓舞。但另一方面，就像有人提出的，新闻报道给人的印象就是“随心所欲”。遗憾的是，科学的光环没有维持多久。

不到两年，对同一个阿米什家族的进一步研究促使科学家们推翻了他们曾经得出的躁狂抑郁症与11号染色体上的一个基因有关的结论。在重新分析该家族时，科学家们（包括一些参与上一次研究的小组成员）从两个方向扩展了外显率，新加入了37个个体，又诊断出了两名患有双相抑郁症的家族成员。在DNA标记方面，他们也进行了更为细致的研究。其间，至关重要的是对两名DNA标记显示不应患有此病的家族成员的健康状况作出的诊断。通过这些新发现目前已能确定，躁狂抑郁症的致病基因绝不可能在11号染色体上！正如参与了前后两次研究的耶鲁大学群体遗传学家基德（Ken Kidd）在《纽约时报》（New York Times）上所言：“这就意味着我们又得重头来过了。”

时光飞逝，基德的话又过去了12年。尽管在基因图谱技术方面，我们已取得激动人心的进展，但依然没有人能找到关于引发躁狂抑郁症的基因的确切证据。那么，是不是意味着根本就没有这样一个基因呢？答案是否定的。它所传达的信息应该是：对精神病遗传

性的研究是一项十分艰难的挑战，同样也将为分析基因在疾病中所起作用提供范例。这些疾病通常受强烈的环境因素影响，在发病和临床表现上，年龄跨度都很大。对这些疾病的诊断即使是专家之间也存在争议。眼下令我们感到不安的是，我们虽然知道躁狂抑郁症在某些情况下受遗传因素的影响很大，但我们却不知晓它究竟是什么。在为家庭提供咨询服务时，我们不得不引述与他们可能相关也可能无关的经验性风险数据。

最终，我们将会发现并充分了解与躁狂抑郁症密切相关的基因。1993年底，查尔斯·A·达纳基金会（Charles A. Dana Foundation）决定赞助250万美元给寻找这一“肇事”基因的组织，这在确证基因作用的过程中堪称大手笔。这笔基金分别捐助给了约翰·霍普金斯大学、斯坦福大学以及冷泉港实验室，使得他们可以作细致的调查。在这一研究计划中，最重要的一点就是约翰·霍普金斯大学的精神病学家所面临的一项任务——收集50个家族的信息，每个家族中至少要有3人被明确诊断为患有双相抑郁症。这项任务耗时近4年才得以完成。此后，斯坦福大学的分子生物学家开始着手利用上百个DNA标记来寻找家族患病与否同确定的标记组合之间的关联。一个临床与分子的整合数据库目前由位于纽约的冷泉港实验室管理。

精神分裂症

有些人认为，西方社会最具破坏力的疾病是精神分裂症（schizophrenia），而不是心脏病或者癌症。19、20世纪之交，两位德国精神病学家——克雷珀林（Emil Kraepelin）和布洛伊勒（Eugene Bleuler）率先对该病进行了确切的描述，并在1911年将此病命名为精神分裂症。其主要症状为臆想、产生错觉、思维混乱、多虑、消极、行为不当，此外

还经常表现为萎靡不振或易激动。我们今天常常会忽略的一个问题是，布洛伊勒在提到这种疾病时用的是复数。他已经认识到该病至少存在4种类型，并推测在任何一种类型中，遗传因素都起着重要作用。

20世纪50年代的美国，精神分裂症患者在医院接受治疗的时间比其他任何疾病的患者都长。五六十年代，由于大量抗精神病药物的发展，数万名原来只能长期在医院接受治疗的精神病患者能够回家接受照料，或者生活完全自理。不过，这类疾病的患者依然要比其他患者在医院待更长时间。精神分裂症首次发病多在十几岁，一生中患病的概率约为1%。

尽管精神分裂症通常发生于无此病史的家族的某个成员中，但一些重要的家族病例仍显示出很高的家族性遗传。精神病学家反复研究了这些家族性遗传群后推测，若父母中有一人患有精神分裂症，其子女患病的可能性约为10%～15%。在较为少见的父母同患精神分裂症的情况中，子女患病的概率接近40%。精神分裂症患者的兄弟姐妹罹患的可能性约为5%～10%，堂表嫡亲患病的概率则为其一半，恰好与遗传假说推测的一致。

双生子研究同样发现同卵双生子的精神分裂症一致率比异卵双生子高出许多。同卵双生子的终生一致率有60%～70%，而对异卵双生子而言，其中之一患有精神分裂症的话，另一名一生中患上此病的概率为10%～15%。当然，这依然远高于普通人群罹患精神分裂症的概率。对领养子女患精神分裂症的研究进行得不多，所获得的结果都支持此病存在遗传影响的说法，但都不太有说服力。

正如研究双相抑郁症一样，分子生物学的进展也激励着科学家们去进行寻找精神分裂症致病基因的相关研究。有关躁狂抑郁症的论文于1998年发表之后，接踵而来的就是关于精神分裂症的研究。研

究表明，5号染色体上存在与精神分裂症易感性相关的基因，这个结果也同样发表在《自然》上。这项研究起因于一个十分不寻常的病例。一名患有精神分裂症的中国男子及其侄子在5号染色体上有一小部分与1号染色体相粘连。对他们患上精神分裂症的一个合理解释是染色体重排致使该处DNA突变，从而破坏了某个与防止精神分裂症有关的基因。

科学家们在致力于5号染色体的基因作图的工作中，对5个冰岛家族及2个英国家族进行研究，这些家族至少有3代人都为精神分裂症所困扰。精神病学家会诊了104个家族成员并用同一标准对其中的39人进行了诊断，再用更严格的诊断标准对31人进行重复实验。精神病学家们也发现许多其他有着明显的精神问题的人不甚符合实验所采用的标准。研究小组采用一种称为LOD评分的统计量来进行分析，发现患精神分裂症的可能性与5号染色体上是否已经遗传了一个具高度外显性并起主要作用的基因相一致。他们很快就明白这个发现未必是一般规律，因为一篇类似的研究一个瑞典家族的文章获得的是不同的结论——精神分裂症与5号染色体之间并无联系。

这篇在《自然》上发表的文章引起了公众和科学家广泛的兴趣。人们在基因与环境对疾病的相对作用方面已争论了一个世纪，如今这个话题又重新热起来。以古尔林（Hugh Gurling）博士为首的一个英国研究小组在伦敦大学进行的一项研究给人以非常深刻的印象。基因作图权威之一兰德（Eric Lander）指出，他们的研究首次证明了至少存在一些看来似乎受单基因影响的精神分裂症病例。《自然》的评论文库指出："相关基因的位置及核苷酸序列被确定以后，人们就可以着手研究疾病的机制（尤其是以生物化学手段），并可能在实际应用上取得进展。"在其他论文中，人们将冰岛家族中的精神分裂症

称作是“遗传决定的”。

在《自然》发表了该论文后，许多研究小组迅速把目光投向了5号染色体，试图寻找他们所研究的家族与5号染色体的联系。但尚无实验能复现这种联系。其后不到3年，古尔林博士和他的同事对那些冰岛家族进行了更深入的实验。他们不得不承认，之前他们认为的5号染色体上存在一个与精神分裂症相关基因的发现是错误的。就像躁狂抑郁症的情况一样，即使样本是一个相当大的家系，再充分有力的统计证据，也极易在两三个DNA分析与临床诊断不相符的个体出现之后土崩瓦解。到1992年，一些科学家认为，最初关于5号染色体与精神分裂相关的报告让学术界这些年徒劳无功，致使认识精神分裂症遗传性的进程至少推迟了3年。

搜索继续着，1993年底，一个研究爱尔兰家族中精神分裂症的研究小组声称，他们已发现了6号染色体短臂与此病有关的证据。甚至在这项研究的结果正式发表之前，其他研究小组就已经开始赶着去重复这些发现。此时为人类基因组图谱加入参考点已有了许多进展，科学家也已发展出一种称为双阶扫描的新方法来搜索基因连锁。这种强有力的技术第一次被用来寻找最可能具有易感基因的家族成员之间的联系（如上述冰岛家族）。该技术以这类家族为模板来寻找基因组中可能连锁的区域，然后尝试是否能在另一组截然不同的家族中重复该结果。1995年，以双阶扫描方法搜索基因组的研究也得到了引人注目的证据，表明6号染色体短臂和其他几个区域与精神分裂症的联系。《自然》杂志在刊登这篇文章时还同时发表了同样主题的3篇短文。在这3个研究其他家族的小组中，有一个报道了他们找到6号染色体与此病相关的证据，另两个则没有。

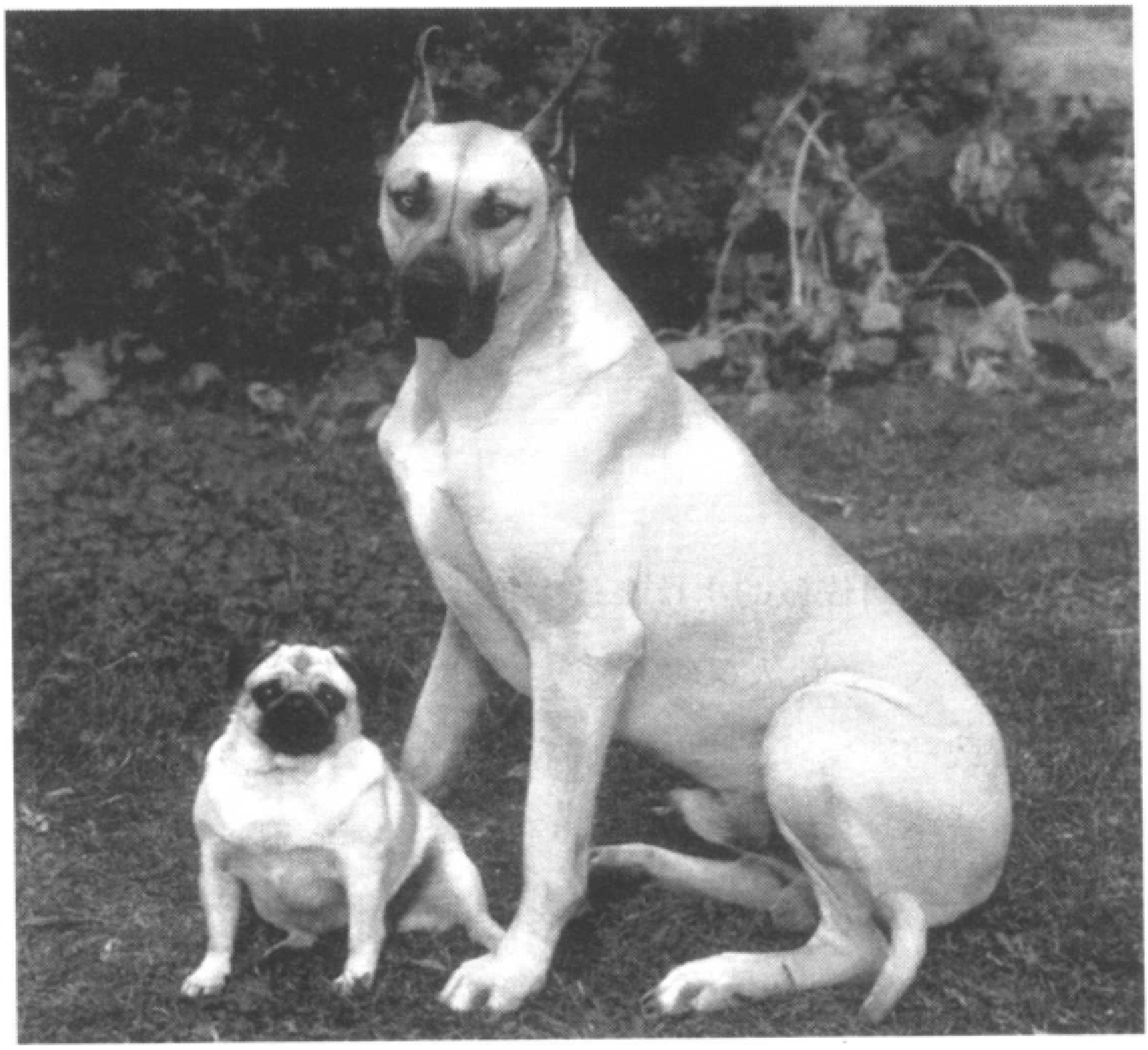
1996年秋，在旧金山举行的美国人类遗传学会的年会上，60位

世界上最杰出的研究精神分裂的遗传学家——他们中许多人是千里迢迢赶来的——组织了一次以6号染色体为主题的特别会议。会议的结果既令人感到兴奋又让人沮丧。对每一个提供6号染色体与精神分裂症有关证据的研究者而言，总会发现另一个人报道说他（她）的小组在他们的病人中并未发现证明两者相关的证据。即使我们有从家族、双生子以及领养研究中获得的有力证据，并且用愈来愈有效的基因作图技术取得了良好效果，我们仍然未能将精神分裂症易感基因分离出来。6号染色体看起来仍是我们下赌注的对象，但要找到"肇事"基因并确定其作用，还必须花好几年时间。

未来会怎么样？毋庸置疑，精神分裂症的易感基因肯定存在。2005年之前我们会定位、克隆它们并测序。由于患病人数众多，一旦易感基因被发现，肯定会刺激医药工业利用这一资源去研究这些基因编码的蛋白质，一些制药公司将会斥资数十亿美元投入治疗该疾病的研究竞赛之中。最后若能开发出更为有效的新药物来，哪怕只有一种，这项投资所获得的回报也是相当可观的。

如果一个或多个基因变异而导致个体易患精神分裂症，那么估计患病风险的预测试验将使临床上的伦理难题大为增加。精神分裂症通常发病于青春期。研究发现，大约10%的精神分裂症病例几乎都有家族史，这些病人在某个特殊基因上发生了突变，而这个基因所编码的活性蛋白质存在于脑组织。一家遗传测试公司为此开发了一种基于DNA的突变测试方法。临床研究表明，存在这种突变的人约30%可能在18岁之前就患上了精神分裂症，而剩下70%的突变携带者可能根本不会患上此病。几乎与此同时，一家药物公司也开发了一种新药，给有精神分裂症遗传风险的儿童服用，以适度控制此病的发作，虽然这种药物没有致命的副作用，但是令人感觉很不愉快。

应该对有精神分裂症家族史的儿童进行测试么？测试应该什么时候进行呢？如果测出他们可能患此病，他们的父母会如何对待他们呢？如果老师知道这些孩子是“精神分裂症基因携带者”，会对这些孩子存有偏见吗？这些孩子应该接受一些减少此病发作的药物治疗吗（即使这些药物有很强的副作用）？给这些孩子贴上携带者的标签，比压根不做任何测试更危险吗？随着我们对精神分裂症遗传性认识的不断深入，上述问题也许会屡见不鲜。没有人知道这些问题的答案，但无论如何我们必须解决这些问题。但愿能有更多的研究能将预测试验和提出最佳调节方式的信息相结合，让每个人都能获益最多。



大丹犬和巴哥犬，显示出同一物种内的较大差异。［©怀特（Jeanne White），照片研究者公司］

10. 性格
我们是否生来如此?

狗

我家有条名叫佐薇的小拉布拉多拾猎犬，以一种近乎疯狂的热爱粘着她的“家人”，让人又爱又恼。就在我写下这些文字的时候，她就紧挨着我的脚坐着，把下巴搁在我的腿上。想把她赶走是徒劳无功的，她就是要和你这么亲热。佐薇是一个不折不扣的小捣蛋鬼。看到那些像食物的东西，她总会可怜巴巴地看着你，乞求让她尝鲜。捡棍子游戏是佐薇的最爱，只要陪她玩的人有足够的耐心，愿意把棍子一遍又一遍丢过院子，佐薇会乐此不疲。

养狗专家们都很清楚，不同品系的狗会有不同的性格：大丹犬的勇敢和它的魁梧身材一样出名；袖珍的吉娃娃活泼好动；黄金拾猎犬十分可爱，招人喜欢；纽芬兰幼犬更喜欢在大碗的水中游泳而不是喝掉它；边界牧羊犬是数百年来苏格兰犬和英格兰犬联姻的产物，是天生的牧人，它时常看似懒洋洋地趴着，其实正目不转睛地盯着羊群；黄色拉布拉多拾猎犬若与主人分开，就会出现忧郁症状。

几千年前，我们还不知道有狗这样一种生物。如果进化是一个相当缓慢的过程，为什么现在狗会有那么多截然不同的品系呢？大约1万年前，人类可能已经开始在猎杀狼群之后豢养幼狼。这些幼崽逐渐形成了一个群体，并为人类所接纳。最初，人们可能利用这些早期犬类的后代来狩猎。随着人类文明的成熟以及农业的产生，狗这种具有敏锐识别力的动物被认为是最佳警卫。后来，人们更加珍视的是人同狗之间的感情。可以这么说，狗先是从奴隶升为仆人，最后成了人类的朋友。

在孟德尔经典遗传学诞生前数百年，世界各地的人们已经养狗了。在著名的《物种起源》（The Origin of Species, 1869年）中，达尔文引用了一些成功养狗人的经验来支持物种通过自然选择进化的观点，这些养狗人可以人为地选择一些他们所需要的狗的特性。在养狗过程中，人类代替了自然并施加了比自然更强的压力。例如，养狗人只允许他们所选出的一些“样板”狗繁殖下一代。达尔文对这种能像选择体格特质一样成功地筛选个性非常感兴趣。在他的另一本书《人类的由来》（The Descent of Man）中，达尔文推测，即使人们的刻意养殖没有让狗变得更加狡黠（他认为是一种在狼身上愈演愈烈的遗传特征），它们也一定“在品性的某些方面得到了发展，比如情感、可信赖性、脾气，甚至可能是智力”。这番推测至少在佐薇的身上得到了验证。

良好的体格、行为特性与特定的基因之间未必存在直接联系，但一代代品系繁殖（通常都是近亲繁殖）已经让养狗人掌握规律而确信将要生下来的小狗会是什么样子。因为就算是不同种类的狗，通常也共有许多等位基因（特定基因的变异）。我们可以认为，狗的品系繁育能够鉴别、选择那些表型上微小的改良，并在传代过程中将这

些改良传递下去。这些表型改良反映了品系基因库中的细微变化，而这种做法虽然只是刚刚起步，但至少说明了养狗人的远见卓识。

赖因（Jasper Rine）博士是美国加州大学伯克利分校的遗传学家，是少数致力于将狗类品系繁育从一种技术变为一门科学的学者之一。他和同事们采用与绘制人类基因组图谱相同的技术，开始构建狗基因组图谱。从1995年开始这项计划至今，他们已经定位了几千个遗传标记，这些标记或多或少分布于狗的78条染色体上。虽然狗拥有几乎两倍于人类的染色体，但这并不意味着它的基因比我们更多。在哺乳动物中，尽管不同物种间染色体数量差异很大，但基因的总数却近乎一致。在狗的每一条染色体上，基因都以连锁组的形式排列。大多数情况下，相应的人类基因在染色体上的排列方式也是如此。

我们有很充足的理由去研究狗的基因组。在超过150个现有狗类品系中，有很多易患一些遗传疾病，它们都是研究对应的人类疾病的绝好模型。杜宾犬和苏格兰种狗会患血友病；贝林登㹴可能会在铜代谢方面存在障碍，这种被称为门克斯病的疾病是一种罕见的人类遗传病；拉布拉多拾猎犬以及一些其他种类的狗容易出现先天性髋关节发育异常；米格鲁猎犬有时会得遗传性癫痫。这些疾病通常与X染色体相关（如血友病）或者是常染色体隐性疾病（如果是单个等位基因的变异，则是无害的；而来自父母双方的等位基因的遗传则会令后代产生疾病）。除非我们可以找到一种鉴别携带导致隐性遗传疾病的等位基因动物的方法，否则大面积的近亲交配不可避免地会导致幼犬高发遗传疾病。同人类遗传疾病一样，一旦狗类遗传学家能够在基因组图谱上对那些致病的等位基因定位，那么用来鉴别带有各种隐性致病基因动物的测试技术必然会发展起来。届时养狗人可以避免将两只带有致病基因的狗配对，这对狗本身或者是想养狗的人来说无

疑是一大福音。我们最终将能够对小狗进行一些遗传疾病检测并确认它未患那些疾病。西雅图的遗传学家奥斯特兰德（Elain Ostrander）博士曾是赖因博士的同事，现在也是狗基因组计划的成员之一，他在2000年发表了一项研究结果，该研究以15条拉布拉多拾猎犬为一组，比较了狗基因组同人类基因组中的对应位点，并成功地进行了关联分析。利用这种方法，已有20种狗类疾病被成功地定位。更为重要的是，研究发现了杜宾犬中与嗜睡症相关的基因，这使我们能更好地了解人类嗜睡症的产生。

尽管行为遗传学家也想对狗的遗传疾病治疗作出贡献，但他们更渴望获得更多的回报。他们认为只有为数不多的基因与塑造狗类习性有关，一旦他们构建出具有足够信息的基因图谱，就可以捕获这些基因。行为遗传学家们想让品系截然不同、行为也大相径庭的狗交配，这种做法无疑颠覆了数世纪来养狗人所采用的策略。

所有的狗类品系虽然都属于一个物种，但是一代代受控选择已经在品系间某些基因的变异频率上形成了显著差异。狗类品系间的变异远大于人种间的变异。就拿身材来说，几乎所有成年男子的体重都在125到150磅之间。尽管某些地区（如北欧）的人的平均体重有比其他种族高出50%的趋势，但不会超出两倍。对狗而言，情况则大不相同。爱尔兰猎狼狗比哈巴狗要重50倍之多。但将这两个品系的狗交配却没什么太大障碍。随后，人们还可以利用基因作图技术来分离那些与发育以及成体大小相关的基因。

为了寻找塑造狗类习性的基因，遗传学家们将不同品系的狗配对，它们的习性完全不同：有的爱玩水，有的喜欢群居，有的忠心耿耿。然后，科学家们再检测哪些后代会有哪些性格。这样就能再饲养它们并在其后代中寻找这些特性。在每次研究中，科学家们将这

些狗第二代的表型和他们所知的一些遗传标记相关联，被这些遗传标记框定的染色体片断上可能存在一个能够影响特定行为的基因。随着时间流逝，科学家们能够逐渐地缩小DNA序列范围，并最终确定与这个特性相关联的DNA区域，而目标基因就在这个区域之中。

如果科学家们成功地找到决定狗类行为的基因，将会产生两个令人感兴趣的问题：人类中与其对等的基因是什么？它们又会有什么功能？打个比方，一旦狗的与群居本能相关的某个基因被克隆出来，那么，在人类基因库中搜索到一个对等基因只是一个时间问题了——何况这个基因存在的可能性还相当大。当然，在人类中存在这样一个对等基因，并不表示它一定就能起到决定人类行为的作用，但有很多人认为，这个对等基因可能会影响与狗类群居本能类似的一些行为，这的确令人好奇，也使人不安。想象一下达尔文说过的，我们能从"狗对其主人的深切热爱"中找到人类宗教情结的"蛛丝马迹"。真的存在一些决定人们"宗教狂热"的基因吗？不过，要建立起这些基因同行为之间的联系，恐怕还要等上好些年，这大概可以宽慰那些为这些基因的存在而杞人忧天的人们。

尿　床

我们至今仍然对一些特定基因在塑造人们个性上的细微差别中所起的作用一无所知。解决这个问题的瓶颈同进行与精神疾病相关的基因研究中遇到的障碍一样，令我们进退维谷。研究者们并不确信在人类微妙的行为表现差别间存在明显的界线。"经常"害羞的人与内向的人之间的分界线在哪里？在陌生人中感到比较自在的人与生来外向的人之间又有什么区别？性格特征是怎么被社会风气、文化宗教、教育程度、性别偏见、种族歧视以及其他无数外力所左右的？难

道诸如内向外向这类特征就不能被各种外在因素所影响么？答案当然不是肯定的。

尽管如此，我们还是习以为常并且自然而然地使用一些标志性词语来形容人类性格的特质。比如，我们常会说“她真害羞”或者“他是派对中最活跃的人”。这些惯用语也能用来形容某些种族，如“沉默寡言的苏格兰人”或者“喋喋不休的意大利人”。这些在我们语言中根深蒂固的词汇，暗示着人类性格具有一些各不相同的特点，而且它们在很大程度上会受到基因的影响。

行为遗传学家们最先肯定了性格研究中遗传差异方面的困难，不过由于对人类基因组了解的不断深入，他们不再将其视为难以逾越的障碍。此外他们还确信，对性格和行为的遗传成分进行更为深入的研究，会发掘出极具价值的知识。现在，我用一个常见的儿童行为问题——尿床，来讨论有关基因和性格的问题。尿床一直都被认为与一定的环境压力有关，但近来却有一些有力的证据表明，这种行为受到基因的强烈影响。

数以万计的儿童（尤以男孩居多）在7岁之后依然会尿床。在儿童精神病学中，尿床被称为原发性遗尿。上个世纪的大部分时间中，原发性遗尿一直被归咎于情感障碍，在很多病例中表现为父母与子女的严重冲突。精神病专家认为这个问题是由专制型父母同被动攻击型子女间的冲突所引发的。许多家庭花了大量的时间去看儿科医生和精神病医生，家长和孩子都对尿床感到非常难堪，从而经常造成紧张感。

认为尿床受遗传因素影响的研究始于20年前。研究者对那些长期尿床孩子的父母和祖父母进行问卷调查，他们的回答证明了许多病例中存在高度的家族遗传性。一项大规模的研究表明，只要父母双

方中有一个小时候受过尿床的困扰，他们的孩子有近一半也存在同样的问题。如果父母两个都曾尿床，那么这个概率就是3/4。这些结果都证明存在一个高外显率的显性基因。

1995年，一个丹麦科学家小组发现，在13号染色体长臂上的一个基因变异的确对严重尿床有影响。早在1973年，他们的一些有远见的同事就已经收集并且冻存了一些白细胞，这些白细胞来自于832个“普通”家庭的成员，这些家庭唯一特殊之处就是至少有4个孩子，这对进行遗传研究无疑有很大的帮助。20年后，研究者试图对患有原发性遗尿的家庭进行基因图谱研究，他们向832个家庭中的655个发放了调查问卷，询问他们是否曾受尿床困扰。11个承认具有严重家族史的家庭同意参与研究。研究者将曾经尿床的父母的DNA标记与他们受影响的孩子和未受影响孩子的标记进行比较。23对尿过床的父母中，有22个将他们13号染色体的带有疑似标记的拷贝传递给了他们孩子中受影响的几个，而将13号染色体的其他拷贝传给了未受影响的孩子，这强有力地表明了这个显性基因的作用。

一个单基因的变化是如何引发诸如尿床问题的呢？可能性之一就是它改变了一个蛋白质的功能，而大脑正是利用这个蛋白质令肾脏在夜晚制造较少的尿量。不能浓缩自己尿量的儿童同样也不可避免地每隔8～10小时就想上厕所。由于儿童的睡眠要比成人酣畅，所以他们也就更不可能会在夜里醒来而避免尿床。

这个遗传假说极大地改变了父母以及健康医疗专业人士对于尿床的看法。尿床被重新定义为一种通常由抗利尿激素水平不足而引发的生理疾病。儿童精神病学家现在正致力于打消孩子和父母们的疑虑，令他们明白尿床既不是一种发泄压抑情绪的形式，也不是焦虑心态的标志，更不是性格冲突所致。比起寻找证明家族性机能障碍的

证据，儿童精神病学家更愿意帮助这些家庭去面对这种疾病以减少机能障碍的风险。尿床基于遗传的发现给人们留下了深刻印象，但这还远不足以证明人类的性格都是由确定的遗传因素决定的。

快　　乐

要研究基因在人类性格形成中所扮演的角色，最根本的问题是什么？我们又该如何解决这个问题？在我们用来定义自己以及亲友性格的方法中，没有一种比我们用感觉来判断人的悲喜基态更为基本。每个人都认识一些乐观快乐的人，还有一些人则给他人留下悲观忧愁的印象。那些决定是快乐还是忧愁的基本因素会不会受遗传控制？快乐是可遗传的吗？行为遗传学家们正在探寻这个问题的答案，他们中的一部分已然坚信这个问题的答案为“是”。

明尼苏达大学的心理学家吕肯（David Lykken）和特列根（Auke Tellegen）的研究结果最引人注目，但也激发了争论。在研究情绪的遗传率时，他们采用了比较同卵和异卵双生子这一古老的技术。他们的研究对象是明尼苏达州出生于1936～1955年间的1380对双生子。评估受测者是否“快乐”的方式是让他们填写多维性格问卷（Multidimensional Personality Questionnaire）的幸福感量表。这个量表是一种自陈式问卷，询问受测者是否同意诸如“我非常容易感到高兴”的陈述。研究者发现，同卵双生子对类似问题给出相似答案的倾向远大于异卵双生子。研究发现，同卵双生子的交叉双生子一致率（cross-twin concordance）为0.44，而异卵双生子仅为0.08。换言之，这些同卵双生子比异卵双生子更容易提交相似的答案。这种差异暗示着基因在塑造一个人的情绪基准时起到的重要作用，但我们还无法证明。

吕肯和特列根用了5到10年的时间继续关注这些双生子，随后让他们中的一部分人再次填写幸福感量表。这样就能对双生子们在两个时间点的回答进行比较，还能将其中一个在此时的回答同另一个在彼时的回答作比较。同卵双生子的双生子—时间交叉比较的结果约为0.4，比在异卵双生子中用同样方法得到的分数0.07要高得多。美国国立卫生研究院的哈默（Dean Hamer）也在从事类似研究。他曾撰文评价吕肯和特列根的研究，认为这些数据表明了幸福感的广义遗传率为40%～50%。这就很好地证明了大部分性格成因与基因关系相当密切，同时也表明父母对孩子的养育方式、家庭经济状况以及给予的教育培养等对孩子幸福感的形成影响相对较小。哈默认为，遗传因素对幸福感的强烈影响能解释某些其他研究结果，如正向生活事件（即令人感到快乐的事件）以及社会、经济地位的提高对有关情绪的主观感觉影响甚微。举例来说，彩票中奖者拿到奖金后不见得会开心过头，因脊髓受伤而瘫痪的人从长远来看也未必会加倍悲伤。或许这项研究最发人深思的是，现在的感受可以预测一个人10年后是不是快乐，换言之，未来的幸福是受遗传影响的！

虽然我们还没有发现任何“快乐基因”，但总有一天会找到。然而，问题是如果快乐与基因有很大的关系，为什么我们要如此努力地使自己比自然情况下更快乐？吕肯和特列根认为：“试图变得快乐些就像设法长高一样是徒劳的，也许还会适得其反。”一种更合理的说法是，我们每个人都有一个情绪波动的范围，可以通过努力在这个范围内将快乐最大化。

这项关于快乐的研究仅仅是一个开端，目前获得的只是建立在一大堆问卷基础上的统计分析报告。有没有证据表明的确存在能显著影响性格的特定基因呢？对近亲品系的小鼠进行连锁分析后，科学家

们已发现了一种称之为“情绪性”的表型，并发现其表达是3个基因作用的结果。类似的工作尚未在人类中进行，但有两篇论文已宣称（至今尚未核实）一个单基因的变异能够决定性格的某些方面（如求新和社交能力）。

求新性

关于求新性的遗传研究同样始于一份问卷。克洛宁格（Robert Cloninger）是美国华盛顿大学的一位杰出的行为遗传学家，也是三维性格问卷（Tridimensional Personality Questionnaire）的首创者。这份问卷可用于评估性格的四个主要范畴，即求新性、避害性、趋利性以及持续性。克洛宁格采用这个问卷来验证他的理论，他认为一种称为多巴胺的神经递质（一类在脑细胞之间传送信号的化学信使）在生产和加工过程中的变异极大地影响了人类性格的差异。

1996年，以色列科学家小组报道了他们的发现。他们对124个无亲缘关系的个体进行三维性格问卷测试，发现在求新特征尺度中得分较高者比预期更有可能拥有一个多巴胺D4受体基因的独特形式。这个发现与其他关于多巴胺的认知是一致的：（1）动物研究已证明多巴胺水平对探索行为存在影响；（2）多巴胺代谢的变异影响着人们对可卡因反应的方式；（3）不同人的脑细胞对神经递质的处理方式之间存在巨大差异；（4）较之其他多巴胺受体，D4受体集中于更为有限的一组脑细胞上，而且可能是一类叫氯氮平（clozapine）的药物的作用位点。这些科学家们推断，一个能促进求新性的基因变异也许能比一般形式更为高效地令多巴胺进入脑细胞。

这项关于求新性的研究令人们印象深刻的原因是，它得到了另一个独立研究小组的支持和补充，两个小组所得结果基本一致。第二

个研究小组使用的是另一份问卷，研究对象为 315 人。研究者们将这些受测者的回答与他们是否有第一组中那种独特的 D4 受体形式相联系。拥有那种与求新性相关的基因变异的受测者，其“外向性”得分明显较高。这个现象尤其值得注意，因为第二组受测人群与第一组的完全不同，他们中绝大多数（95%）为男性，其中大约半数人为同性恋者。这是因为这项调查是由一个从事同性恋遗传性研究的实验室进行的（参见第 12 章），而且血液样本和问卷结果都非常容易获得。然而，如果男同性恋者原本就比其他人有更强的求新性行为，这些结果就有可能被混淆。研究对此要求并不是很高，实验数据表明 D4 受体在求新性的遗传变异因素中约占 10%，但的确是分类上的一个重大突破。这些论文构建了第一个有关人类性格特征与特定遗传位点的可重复的关联。

社交性

对特纳综合征（Turner syndrome）的研究第一次发现存在一个直接影响人类社交性的基因。每 2500 个女孩中就有 1 个会患上特纳综合征，患者生下来就只有一条 X 染色体而不是正常的两条。而男孩中不存在生下来就缺失 X 染色体的情况，因为对他们而言，这在胚胎发育早期就是致命的。第二条 X 染色体的缺失通常对女性胎儿也是致命的，但没有人知道为什么一部分患有特纳综合征的女性胎儿死亡而其他一部分胎儿生存下来并且还保持健康。

患有特纳综合征的女孩有各种各样的畸形，最明显的就是颈部两侧有赘皮形成蹼状颈（淋巴系统发育异常的结果）。然而，大部分患病婴儿看上去却很正常，而且通常很晚后才会被诊断出。这些女孩生长非常慢，她们异乎寻常的矮小是最先预示着她们身体状况不对劲的

征兆之一。当然，前不久还有一本权威的人类遗传学教科书奇怪地将她们描述为“身材小巧玲珑，性格讨人喜欢，举止文雅，工作勤勉的女孩”。除非给患有特纳综合征的女孩服用一种叫做氧雄龙（氧化甲基双氢睾酮）的药物或者遗传工程制造出的人类生长激素，否则她们的身高通常都不会超过 4 英尺 10 英寸。对这些女孩的诊断通常都是到了她们十几岁后才作出的，那时她们没来月经，乳房也不见发育，她们只有未完全发育的卵巢或者只是有一些类似卵巢的条斑。

与上述教科书上的描述截然相反，许多特纳综合征患者在学习上都存在问题。尽管她们中有少数人完成了大学学业并且从事具有挑战性的工作，但是很多接受标准课程公立教育的患者都是中途辍学的。对 126 名患有特纳综合征的欧洲妇女进行调查表明，只有 12 名读完了高中，21 名在特殊学校中念过书。她们中约有 1/3 的女孩在智商测试中都显示出不同程度的智力迟钝，但在不同测试亚项上显示出明显差异，这个现象长期以来一直受到科学家的关注。特纳综合征患者通常数学能力差，方向感也很弱，她们不会读地图，在家里找东西也有困难。一些患者长大之后，在社会关系上也存在很大问题。

由于只有一条 X 染色体，患病女孩可以参与一项有趣的性格实验，科学家以此来探索一种我们知之甚少的现象——“铭记”*。已有大量证据表明，一些特定基因在个体中的表现有时候会因染色体源于父本或母本的不同而存在巨大的差异。铭记基因是有活性抑或沉默取决于它们来自卵细胞还是精子。应用 DNA 标记，我们发现 70%

---

* 也作印随、铭印，是一种学习形式，指幼小动物把注意力集中到它所见闻接触的第一个对象上并追随这一对象。——译者

的特纳综合征患者的X染色体遗传自母亲，而30%则来自父亲（这与预期一致，因为女性具有两条X染色体而男性仅有一条）。这为研究者提供了一种方法来判断X染色体上的基因是否可以用来说明铭记现象。它们是不是会因来源不同的父本母本而存有差异呢?

位于伦敦的儿童健康研究所的行为学家斯丘斯（David Skuse）博士发现患有特纳综合征的女性在社交能力上的变异范围很大。他和同事们试图确定是否能将患病女孩明确分为几组，各组中成员的社交能力与她们的X染色体来自父本还是母本有关。在获得当地伦理委员会的批准后，这个研究小组从英国公民中挑出患者，然后向他们寄送问卷。父母、学校老师以及大于11岁的患者本人都要回答几份不同的测试问卷。每一名受测者都要评价（或者自评）患者在学校以及在更普遍的社会范畴中的适应表现。对父母（进行了时隔2年的两次调查）、老师以及患者本人的回答分析，可以使研究者从不同角度来观察同一组问题。这项研究也采用了DNA分析来检测这一条染色体来自父本还是母本。

在各种社会学测度中，父本X染色体组的25个女孩的得分远高于母本X染色体组中的55个人。这25个女孩的父母、老师以及她们自己的问卷回答也表明她们具有良好的调节能力。父本组的女孩还有较好的文字表达能力并且具备“高阶执行功能的技巧”，这些指标能用来度量一个人处理日常关系的能力。父本组的25名患者中仅4人曾接受特殊教育，而母本组的55人中有22名患者需要接受特殊教育（统计学上具有显著差异）。值得注意的是，母本组中超过11岁的29人中的21人有明显的行为问题，而父本组中14名年龄相仿的女孩中仅有4人存在同样问题。

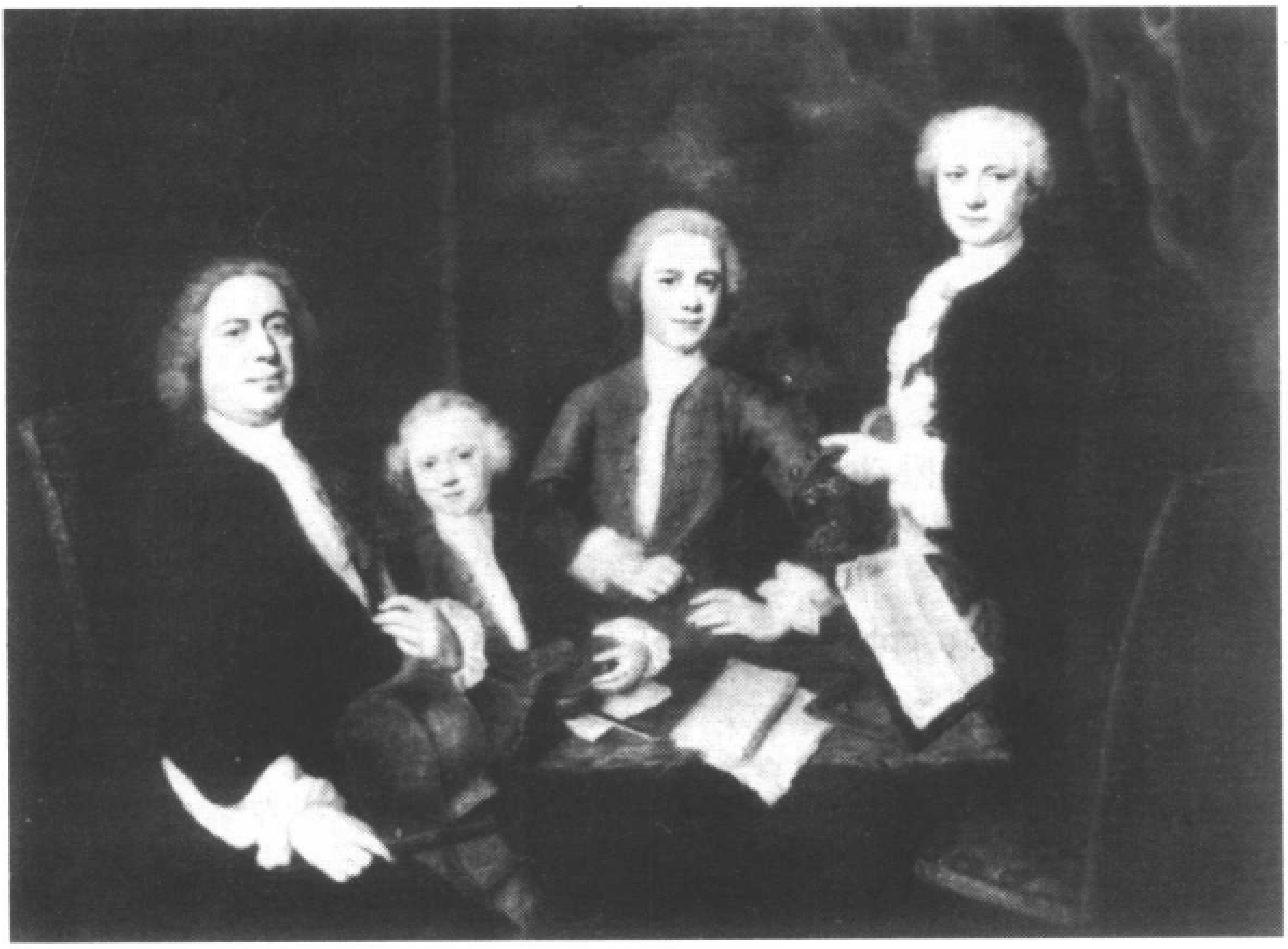
研究者们设计了一份社会认知问卷，给正常的男孩、女孩以及特

纳综合征患者回答。在这份量化表格中（得分越高表明越有社交适应问题），具有母本X染色体的特纳综合征女孩的得分大大高于具父本X染色体的特纳综合征女孩，而正常男孩的得分同样远高于正常女孩。正常男孩的得分同具有母本X染色体的特纳综合征女孩差不多。

根据这些结果，研究者宣布他们已经发现了第一个能证明人类X染色体上存在一个铭记基因的可靠证据，这个铭记基因对社交能力的发展具有极大影响。他们指出，这个基因只有在来自父亲的时候才会表达，换言之，如果这个基因遗传自母亲就会失活。由于正常女孩从父母双方各遗传了一条X染色体，这个位点上的基因是具活性的。而男孩总是只从母亲那里遗传了一条X染色体。因此，他们照例遗传了一个可能对他们的社会认知起重要作用的基因，但是这个基因对他们毫无好处（也从未有过）可言。用研究者稍有夸张的话来说，这能“解释男性明显比女性更容易罹患广泛性发展障碍（比如孤独症）的原因，这类疾病影响着人们的社会适应性及语言能力”。值得注意的是，研究人员的确发现有3名特纳综合征女孩也患有孤独症，而这3个人的X染色体都遗传自母亲！在新闻采访中，斯丘斯博士介绍说这几位有母本X染色体的女孩不擅长解读身体语言、辨识语气以及其他一些微妙的信息。他还认为正常的女孩几乎是出于本能地学会了社交的技巧，而正常男孩需要锻炼才能获得这些技巧。

科技记者们推崇这篇报道，因为它为证明有一个基因令女孩比男孩更擅长学习社交技巧提供了证据。但是，要从这项结合了人类性格和遗传研究的实验结果出发，来假设某个单一基因可以解释男孩比女孩更容易患上孤独症或者存在更多社会适应问题还有相当一段距离。对那些受到与社会有关的遗传信息困扰的人们来说，盲目缩短这段距离而作出的定论，不仅不负责任，而且还会引发恐慌。我们

最终能够明白基因是如何与环境相互作用来塑造人的性格的，但基因看来是我们进行探索的唯一起点。深入了解基因作用于性格的形成会给我们带来莫大的好处，但若高估其价值或者放任其被滥用，对整个社会毫无裨益。



巴赫及其3个儿子。登纳（Balthasar Denner）绘于约1730年。（照片来自伦敦AKG）

11. 天赋

先天具备还是后天培养?

绝对音感

音调是由乐器振动所发声波的速率决定的。乐团在调音的时候，演奏者们以第一小提琴的A音作为基准，A音每秒能振动440次。普罗菲塔（Joseph Profita）博士是就职于美国加州塞普尔韦达（Sepulveda）荣军医院的一名精神病医师，他一听到某个音，马上就能分辨出其音高。普罗菲塔以及占人类总数1/2000左右的其他人，比如纳京高*（Nat King Cole）和普雷文（Andre previn），还有约10%的朱利亚音乐学院**学生，他们生来就拥有绝对音感的能力。适当的早期训练可以令他们听音如同我们辨色一般轻而易举。就像你看见绿色或者紫色立刻能准确识别一样，具有绝对音感的人能迅速辨识F音或G音。普罗菲塔认为自己早在对音乐有所认识之前就已能分辨音高。

* 他的女儿娜塔莉高（Natalie Cole）亦是一名出色的歌手。——译者

** 世界著名音乐学府，位于纽约。——译者

绝对音感既不是在音乐上取得成功的必要条件，也非充分条件。但毫无疑问，绝对音感对职业音乐家而言依然十分重要。无论钢琴家或者提琴手如何精通他们的乐器，如果没有天生的绝对音感，他们就很难更上一层楼。乐手们虽然可以通过努力学习培养相对音感——一种通过参照音来识别音阶的能力，然而他们无法脱离这个参照音来听音。令人羡慕的是，拥有绝对音感的音乐家能在其同行无法进入的音调世界中自由翱翔。

普罗菲塔博士既是一位出色的业余钢琴家，又是一位业余遗传学家。多年来，他发现了一些具有绝对音感的人，并调查他们是否还有亲戚拥有这种能力。证据表明，绝对音感是一个可遗传的特性，于是普罗菲塔博士对进一步验证这个假说愈发感兴趣了。但是，除非能有一种方法可以在对音乐无特殊兴趣的人群中检测绝对音感，否则无法进行这项测试。由于大多数具有绝对音感的人都不是职业音乐家，所以仅在音乐世家中探索绝对音感的遗传问题可能会令研究有失偏颇。几年前，普罗菲塔博士和同事们发明了一种测试方法来检测人们——即使他们对音乐或乐器一窍不通——的绝对音感。到20世纪80年代末期，普罗菲塔博士已经筛选出60个家族，每个家族中都有具绝对音感的成员。家谱分析表明，一个人是否具有绝对音感与一个高度外显的常染色体显性基因的存在与否非常一致（但并未确证）。简言之，具有绝对音感的人的孩子，一半左右也有这种能力。

1997年，由加州大学旧金山分校弗赖默（Nelson Freimer）领导的一个科研小组将绝对音感的起源研究又推上了一个新台阶。费赖默同沙伊·沙哈姆（Shai Shaham，从一个天才音乐家改行的遗传学家）以及巴哈尔卢（Siamak Baharloo）合作，开发了一种测量工具来筛选个体以确定其具有绝对音感的可能性。顺带提一句，沙伊·沙哈姆还是世界知

名的小提琴家吉尔·沙哈姆（Gil Shaham）以及天才钢琴演奏家奥利·沙哈姆（Orli Shaham）的兄弟，这3人同他们的父亲都具有绝对音感。在超过600个职业音乐家中，研究者们发现约15%的人具有绝对音感。有趣的是，这些人几乎都是从6岁前就开始接受正式的音乐训练，这暗示若不加以培养，绝对音感能力也会丧失。弗赖默小组是最先从因特网上寻找研究对象的研究组之一。他们设法征集到100个有多名成员具绝对音感的家庭，希望能收集他们的DNA，并比较每个家庭中有绝对音感和无绝对音感两种成员的DNA标记。

具有绝对音感又会如何？许多接受过采访的音乐家说早在3岁时，他们就能辨音并有独特的感觉。一些人靠联感来听音，他们能将某个音符同一定的颜色相关联，如将D音同淡玫瑰色、F音同亮黄色联系起来，这种关联因人而异。绝对音感能使一个人成为更好的音乐家吗？人们对此看法不一。部分音乐家还冷眼旁观，认为这不过是能让一个人对音乐上的错误更加敏感罢了。

没有多少人会为绝对音感的遗传学研究提供基金，但我们还是很快就会找到相关基因。2002年以前，一致序列——30亿个（或者更多）DNA碱基对编码了人类基因组中的所有基因——差不多对每个人都会开放。它将成为一种公共信息，其任何一部分都可以从美国国立卫生研究院（NIH）的网站上获得。

许多环境因素影响着音乐在一个人生活中的地位，大多数具有绝对音感能力的人并非音乐家。对于那些对音乐兴致平平甚至毫无兴趣的人来说，这种“天分”并不重要甚至还有可能成为累赘。在我们的日常生活中，总会有各种噪音，比如汽车喇叭声、地铁行驶声、壶罐碰撞的当当声，当这些不和谐音听起来特别明显的时候，会让人尤为恼火。有人也许会不同意我所说的“绝对音感是天赋（在已被

我翻烂的韦氏字典中，这个词被解释为‘与生俱来的才能’）的一个实例”。尽管如此，我还是认为这是一个关于特性的好例子，而这种特性是一部分人（包括我这个音盲）一直可望而不可及的。

高尔顿的流毒

天赋是一种既难以言表也捉摸不透的东西。几乎没有任何两个人会对“天赋是什么”、“谁有天赋而谁没有”，或者“几个有天赋的人相比，谁比谁更有天赋”之类的问题看法一致，但要对谁在某个领域占据上游这个问题达成共识却并不困难。迈克尔·乔丹（Michael Jordan）、泰格·伍兹（Tiger Woods）、斯蒂芬·格拉芙（Stefi Graf）、莱泰恩·普赖斯（Leontyne Price）、小泽征尔（Seiji Ozawa）以及马友友（Yo-Yo Ma）都在各自的领域取得了巨大成功。他们是如何做到的？如果是基因与环境的相互作用将他们推至巅峰，这个复杂相互作用的本质又是什么？我们能对他们的基因说出个所以然吗？究竟是什么使一个人稍加努力就能做得相当出色，从优秀群体中脱颖而出成为超群绝伦的拔尖人物呢？对这些问题，我们确实毫无头绪。尽管我们在人类遗传学研究方面已有了长足的进步，但对那些诸如“作曲家独特的基因对他们的成功发挥了多少作用”之类的问题依然一筹莫展。

人们尝试着去分析遗传对天赋或者至少是对人们获得瞩目成就的影响，但这些尝试从一开始就已误入歧途。达尔文的表弟高尔顿（Francis Galton）是维多利亚时代有名的博学者，他最先研究天分与人生成功之间的关系。1865年，他在《麦克米伦》（MacMillan's）杂志上发表了两篇文章，讲述了英国当时著名法官们的亲戚两个世纪以来所取得的成就。高尔顿发现法官的亲属中许多人也成就卓著，于是认为他们就是我们今天称之为的遗传精英。1869年，他出版了

《遗传的天才》（Hereditary Genius）一书，并用了一个不可一世的副标题——对其规律和结果的调查。高尔顿在自己感兴趣的每一个职业——法官、政治家、军队统领、作家、科学家、音乐家、画家、牧师、划桨手以及摔跤选手等——中挑选了一些他认为最杰出的英国人，随后调查他们是否有同样出色的亲戚。如果有的话，这个数目是不是要比偶然性所致的概率要大。在其研究的所有领域，高尔顿都发现有充足的证据能证明一个人的成就受遗传的强烈影响。

以今天的研究标准来看，高尔顿的工作有很多纰漏。他并没有作深入的思考，而且完全忽略了家庭财产、学校教育以及社会地位等对人生成功的影响。在19世纪的英国，大多数人都出身贫苦，即使他们再有天分也难以取得成功。但是，高尔顿写给善于接受的读者看的是：用一些历史作为科学依据表明天才在不断地涌现，并创建了一个又一个家族王朝，这些家族王朝持续数代支配着英国的政治、艺术乃至科学。高尔顿并没有认识到社会地位会将一些天才拒之于能发挥其才华的领域之外，但却没有人因此而批评他。作为一个社会达尔文主义论者，高尔顿贸然地认为，如果一个人具有天赋，这个人一定会突破重围取得成功。

尽管高尔顿被认为是优生运动（参见第24章）的奠基人，但这个运动处于鼎盛时期（1900～1940年）时，却主要是去阻止“有缺陷的”基因流动，而不是鼓励“优良的”基因流动。高尔顿及其英国信徒们致力于鼓励那些天才家族的子孙们应当去找门当户对的天才作为配偶。美国总统泰迪·罗斯福*（Teddy Roosevelt）就是那些强烈

---

* 即西奥多·罗斯福，泰迪是他的昵称，而现在风靡全球的“泰迪熊”（Teddy Bear）名字的由来，据说也是源于西奥多·罗斯福一次打猎时的善举。——译者

鼓吹人种改良的人之一，他们认为南欧及东欧移民使美国人的“基因库”变得不纯正了，而最佳矫正手段就是力劝健康、聪明的美国青年两两结婚并生许多孩子。罗斯福的倡议成为40年后纳粹“生育农场”（Lebensborn）的蓝本，他们只允许一对都具有纯正日耳曼血统的青年结婚，让他们为国家担当生育的责任。

著名的家族

在论及特定家族的成员所取得的卓越成就时，难以忽视基因对天分的促进作用。谁都知道一些顶尖作曲家的父母也是著名的音乐家。巴赫家族接连四代人才辈出，家族中有超过20名显示出超人才能的音乐家。而有些伟大作曲家的过人才华在年纪极小时就已显露，这很难让人相信他们的才华会是悉心教育的结果。莫扎特、贝多芬、门德尔松以及舒伯特尚在孩童或少年时期就已发表了曲作。在绘画界，勒伊斯达尔和提香（只是列举了许多人中的两个）都生于艺术世家并在孩提时代就显露了非凡天分。达文波特（Charles Davenport）是美国人类遗传学的奠基者之一，那些天才的家族史令他未加深思就认为只有继承了一对易感隐性基因的人才会在童年就表露超人的艺术天赋。

以今天的标准来看，高尔顿的研究方法经不起专家评议，但它还是影响深远。在整个20世纪，某些家族的魅力一直存在于我们的文化之中。在这些家族中，天赋以及不能单纯归结于经济保障和社会地位的能力代代相传。刊登于《纽约时报杂志》（New York Times Magazine）的一篇文章题为“娜塔莎·里卡德松（Natasha Richardson）和雷德格雷夫（Redgrave）王朝”，作者将目光对准了一位前途无量的年轻女演员——声名显赫的雷德格雷夫演艺家族的第四代。文章

以这样的开场白拉开了序幕："母亲的女儿、姨妈的外甥女、外祖父的外孙女、妹妹的姐姐——这位美国化的女演员引发一个令人感兴趣的问题：天赋是遗传的吗?"

娜塔莎·里卡德松是瓦妮莎·雷德格雷夫（Vanessa Redgrave）的女儿，后者以其在1967年拍摄的影片《放大》（Blow Up）中的表演一举成名。瓦妮莎是肯普森（Rachel Kempson）和雷德格雷夫爵士（Michael Redgrave）的女儿，他们都是备受赞誉的英国演员。1937年瓦尼莎诞生的那个夜晚，她父亲正在出演《哈姆雷特》（Hamlet）中的拉埃特斯。《哈姆雷特》的主演奥立弗*（Lawrence Oliver）上台向观众宣布了瓦妮莎的诞生，并预言她将成为一位伟大的演员——事实上她也真的做到了。瓦妮莎的女儿娜塔莎4岁时就出演了她的第一部电影，18岁前她一直在伦敦西区从事戏剧表演。作者认为她"继承了母亲那低沉而富有磁性的嗓子以及情绪表现力，即使独立奋斗也能成名"。

到底是哪个在起作用，遗传还是环境？娜塔莎在一个富裕家庭中长大，这个家庭还处于英国演艺圈的中心。正如作者所言，她"注定要去读戏剧学院"，并在童年就被推上舞台。她的整个孩提时代都在耳濡目染外祖父以及母亲在舞台上大受欢迎的景象。虽然娜塔莎会因被人指责利用了裙带关系而感到苦恼，但比起那些默默无闻的竞争者来说，会有更多的剧院大门向她敞开。对本段开头的问题，答案当然是"两者皆有"。一方面，娜塔莎也许继承了许多目前未知的基因而造就了她神似母亲的嗓音或者容貌。另一方面，如果娜塔莎的母亲当初力阻她向演艺道路发展，娜塔莎也许会成为一名律师

---

* 英国四大杰出明星之一，《乱世佳人》主演费雯丽的丈夫，也曾出演改编自《哈姆雷特》的电影《王子复仇记》。——译者

或者教师。

1997年，也就是在这篇关于雷德格雷夫家族的文章发表4年之后，《纽约时报》刊登了一篇名为“当创造力在家族中延续”的文章，又开始了对天赋遗传性的讨论。记者亚当森（Loch Adamson）写道：“艺术家也许是天生的，但也需要雕琢。”他认为，“人们总是倾向于将艺术天分还有创造力归因于遗传或者神经因素。但是，即使是天赋和创造力，也都是自然的产物。它们也需要被培养、赏识以及扶持。”文章讲述了一些天才儿童，如爵士歌手弗莱舍（Julian Fleisher），视觉艺术家贝蒂耶·萨尔和莱兹利·萨尔（Betye & Lezley Saar）以及演员富特（Hallie Foote），他们都在各自极具才华且功成名就的父母影响下成长，每个孩子最终也都在与父母相同的艺术领域中工作。但显而易见的是，这些孩子见到父母在创作上的挣扎（有时还有绝望）之后，他们向最终目标前行的决心时不时会被动摇。诸如此类的文章未能明确提醒我们，其实还有更多此类家庭的孩子并没有遵循父母的道路去获得艺术上的巨大成就。鲁思·理查德（Ruth Richards）是旧金山赛布鲁克研究所的精神病学家，曾接受过该文作者的采访。在我看来，理查德似乎说对了：“当心理、社会和生物因素恰当结合后在家族中传递下去，才有迸发出巨大创造力的可能。”

理查德提醒我们要避免基因决定论（认为DNA编码了一个人的命运）。优生运动不光彩的历史（参见第24章）为遗传简化论在20世纪的盛行提供了滋生土壤。它还有死灰复燃的可能。20世纪90年代中，基因概念成了广告业的宠儿，并渗透到了现代社会的每个角落。在我收集的众多早期喜爱的物品中，有一份两页纸的英国斯特灵汽车广告，该广告曾于1990年刊登在《体育画报》（Sports Illustrated）杂志封二上，标题为“斯特灵具有卓越的操作性能，它就在我们的基因之中。”为了说

明它驾驶起来是如何安静和舒适，这段话下还附上了一张漂亮照片：一辆斯特灵汽车高贵地停在一座砖造官邸前。“这是具有英国血统的汽车。没有人像我们一样了解汽车的悬吊系统。”*

智　　力

20 世纪的大部分时间中，关于基因对天赋影响的论战中心就是有关智力遗传性的辩论。辩论始终在 3 个问题上纠缠不休：智力可以被定义吗？有没有测量智力的方法？智能行为的能力有多少是遗传的？1906 年，心理学家戈达德（Henry Herbert Goddard）从法国引进了智商（IQ）测试。智商测试是比内（Alfred Binet）和西蒙（Theodore Simon）在检测弱智儿童的学习能力时所作的一项尝试。这项测试很快就被美国的心理学家们所采纳。仅仅几年之后，政府官员就决定对每一个美国入伍军人实行测试。20 世纪，智商测试几乎成了所有美国儿童成长必经的仪式。只是在最近，智商测试的有效性才受到挑战——它在儿童教育方向选择中的指导意义受到了怀疑。

是不是存在一种容易测量的人类特性，既与成年后的经济社会地位正相关，又受基因影响更甚于环境影响？这个特性毫无疑问就是身高。许多研究均已表明，成人身高的差异取决于基因。在比较了分开抚养的同卵双生子和一起抚养的同卵、异卵双生子以及同胞兄弟姐妹的成年身高后，人们获得了许多重要结果。例如，在纽曼（Newman）、弗里曼（Freeman）和霍尔津格（Holzinger）1937 年出版的《双生子：关于遗传和环境的研究》（Twins: A Study of Heredity and Environment）一书中，这 3 位芝加哥大学的科学家研究了 50 对一起抚养的同卵和异卵双生

* 悬吊系统：可令汽车减少震荡、平稳行驶的汽车构件。——译者

子、52对一起抚养的同胞兄弟姐妹以及19对分开抚养的同卵双生子的身高。70%以上的同卵双生子（包括一起抚养的和分开抚养的）的成年身高间的差异小于1.9厘米（3/4英寸），而只有30%的一起抚养（即在同样的环境下抚养）的异卵双生子以及同胞兄弟姐妹具有这样的相似性。一起或者分开抚养的两个同卵双生子间的身高相关系数比异卵双生子以及不同时间出生的同胞兄弟姐妹要高得多（以1.0表示无任何环境影响，相关系数大于0.9），这表明环境因素只起到很小的作用。纵向比较各组后发现基因在身高问题上起着主导作用。

不少研究都显示，在美国文化中，身材较高的人比较矮的人更能取得经济和政治上的成功。大家是否注意到这样一个细节：大多数美国总统的身高都明显高于平均身高。虽然那些长得矮的人——比如我本人——不喜欢听这样的话，但这就是事实。然而，我揣测相对较矮的人（与平均身高的标准差在1～2厘米之内）中，极少人会在青春期之后因担心身高问题而辗转难眠。与其说是因为他们明白自己已不能再长高，不如说是因为他们意识到了这种统计量对个人根本没有什么预测性价值。换言之，他们知道在身高和成功之间并没有确定关联。许多个子矮的人在生活中比个子高的人做得更好。无论身高的优势是什么，都无碍大局。

智力是不是同身高一样容易测量又高度遗传，还与社会经济地位有关呢？人们已就这个问题进行了多次激烈的讨论。20世纪20到40年代期间，主要由于受到一些纵向研究的影响，其中最突出的是斯坦福大学的特曼（Lewis Terman）对加州1500名天才儿童（他们大多数人的智商都超过140）所作的调查，在美国学术界占据主导地位的观点认为智商能被测量并与日后的成功有莫大关系。特曼并未聚焦于遗传性，但他被一个观测结果所吸引：天才儿童的同胞兄弟姐妹[他

们被称为“特米儿童”* (Termites)]也往往拥有天赋。30年代初，特曼确信不同种族的智商平均值间存在显著差异，而这种差异不能归因于环境的不同。因此，必然有其遗传依据，但随着时间推移，特曼逐渐摒弃了这一观点。

虽然参加智商测试的孩子们多年来每次测试的结果都趋向一致，而且有许多证据都肯定了特曼的观察，即得分高的人更容易在日后取得社会、经济上的成功，但近40年来，关于这项测试是否真的能够度量智力并且是否存在文化偏见，人们争论得不可开交。古尔德(Stephen Jay Gould)在他的《人类的误测》(The Mismeasure of Man)一书中提及了这场争论中最吸引人的几个方面。该书曾被美国图书评论界评为1981年度最佳非小说类图书。

自20世纪60年代末，智商测试在美国社会的影响逐渐减弱，使用面也慢慢变窄，部分原因是由于该测试被指责对白人中产阶级儿童存在偏袒。扭转该趋势的主要转折点之一是伯克利的一名教育心理学家詹森(Arthur Jensen)发表于1968年的一篇报告。报告指出，早期的干预计划对贫困家庭的青少年(他们中大多数是黑人)在学校的表现并无任何显著影响。他认为，在白人和黑人智商平均值中存在的15分差异反映了一种靠特殊教育不能克服的潜在生物因素。一些著名心理学家如英国的艾森克(Hans Eysenck)支持詹森的看法，但众多教育家并不接受他的观点。由于位于社会关注的赞助性行动计划的浪尖，他的论点也受到一些保守批评家愤怒而猛烈的抨击。

几十年来的研究始终显示，黑人的智商平均得分要比白种人低，而亚裔美国人的平均分比前两者都高。当然，这仅仅是一个较

* 即Ter(man)mite，特曼在研究的天才儿童。——译者

大人群测试结果的综合统计值，而且其中还存在大量的得分交叠现象。在这些组中，也有很多黑人儿童的得分高于白人儿童。对各组的统计观察与每个孩子的测试得分并无直接关系。况且，即使智商测试是智能的一种可信指标，这些测试结果也无法解释为何得分越高就越聪明。

分子遗传学革命很快就能让我们进一步地探讨这个问题。大约有4万个基因对人脑细胞起作用，这其中只有极少一部分（可能只有10个、20个或者100个）对发展我们称之为智力的东西起着特殊作用。这些具有特殊作用的基因可能包括：编码神经递质或其作用受体的基因、在脑部发育时控制神经元各就其位的基因以及决定神经相互隔绝的方式以影响信息传导速度的基因。科学家们很快就能弄清这些基因并最终掌握它们在神经生理学方面的作用。

还有一些人在锲而不舍地尝试，行为遗传学家普洛明（Robert Plomin）就是其中之一。他利用一种称为数量性状基因座（QTL）绘图技术去寻找在高智商人群中常见而在低智商的人群中较少见的等位基因。最引人注目的是他和范德比尔特大学的教育心理学家的合作。自1998年起，范德比尔特大学的皮博迪教育学院成为“数学早慧少年研究”（Study of Mathematically Precocious Youth， SMPY）长期项目的总部。为了纪念创始人——斯坦利（Julian C. Stanley），这项研究通常被简称为斯坦利研究。斯坦利早在1971年就在约翰·霍普金斯大学开始对具有数学天赋的儿童进行研究。30多年来，斯坦利研究已经积累了上万名在智商测试中取得惊人高分的儿童的数据。1998年，普洛明着手在一批达到选择标准的儿童中收集DNA样本，这个选择保证在3万名随机抽取的儿童中仅有一名能够达到标准。他相信自己能够由此找到世界上第一个有关综合智力的基因。我对

他是否能够取得成功深表怀疑，因为即使只有100个基因控制着一个人在智商测试中取得好成绩的潜能，每个基因也只有很少的贡献（约为1%），而普洛明博士恐怕也很难开展足够多的研究来分离每个基因，从而对它们进一步研究。

普洛明在寻找引起弱智基因的过程中，可能在搜索“产生”智力的基因方面有所收获，而对于弱智的产生，我们在某些情况下已有些许了解。我们知道为数不多的基因对智力至关重要，因为缺失这些基因的人都表现为弱智。近来，科学家们开始对这些基因中的一部分进行绘图和克隆，并且开始了探索它们对大脑作用的挑战之旅。

在我们的社会中，唐氏综合征患者是典型的弱智者。150年前，英国医生唐（Langdon Down）第一次对此病症进行了描述。该综合征极为常见（1000名新生儿中就有1名患有此病），患者看上去都非常相似。无人知晓——哪怕是一点猜测——其病因，直到英国遗传学家彭罗斯（Lionel Penrose）在1936年提出一个决定性的证据：大于35岁的产妇较35岁之前的产妇生下患唐氏综合征婴儿的概率陡增。接下来的20年中，这一发现带来了一连串的假说，但很少有新内容。1959年，法国遗传学家勒热纳（Jerome Lejeune）发现唐氏综合征患者总比常人要多一条染色体，这条额外的染色体通常是21号染色体（染色体是按照大小递降来排位的，所以这几乎是最小的染色体），其成因是在卵子或精子形成时染色体分离方式出现了错误。约有5%的唐氏综合征患者是由于另一原因所致，他们的父母中有一人的21号染色体与另一条染色体粘连。虽然其父母具有正常数量的遗传物质，但它们分布在45条染色体上。如果这条融合的染色体遗传下去，这个孩子的染色体数目虽会是46条，但其中3条均为21号染色体。在极少数的情况中，有些患者只是部分而不是所

有的细胞存在多余的21号染色体。

唐氏综合征的许多病理症状（包括身材矮小、头颅较小、舌头突出、面部扁平、高发先天性心脏病、手指短小、手部皮肤异常褶皱、性格开朗但智力低下等）均因胎儿发育时一些蛋白质超过正常剂量所致，而这些超量蛋白质正是额外的21号染色体上的基因产生的。对几百个唐氏综合征患者（特别是那些部分细胞有额外的21号染色体的人）进行研究后，科学家们开始勾画出一个包含有损智力基因的“关键区域”，换言之，他们已大大缩小了引起弱智的基因的搜索范围。

1996年，在美国加州工作的英籍科学家史密斯（Desmond Smith）利用分子遗传学新技术，成功地将21号染色体上的一小块导入了小鼠的早期胚胎中。这些小鼠已经长大，并为我们提供了令人振奋的探索人类基因对智能作用的新对策。史密斯及其同事们设计了一些方法来检测这些转基因小鼠的智力和记忆力，随后就能将它们的表现同转入它们基因组中的那部分人21号染色体相关联。由于科学家们已经能够制造不同大小的染色体片段并能研究染色体片段对动物的影响，所以他们能慢慢琢磨出关键区域所在，这将帮助我们更好地了解基因在这个区域中是如何运作以维持正常甚至超常的智力发育的。

是不是总有一天我们能够利用遗传工程来提高人类的智力？可以想象，未来的人类能够对早期胚胎进行遗传测试来评估超常智力并能通过基因治疗来提高这个能力（参见第20章）。也许有人会反驳说我们不过刚刚跨出漫漫征途的第一步。就在1999年的夏天，普林斯顿大学生物学副教授钱卓（Joe Z. Tsien）博士发表了一篇杰出的论文，他发现在早期的小鼠胚胎中加入一个单基因后，这些小鼠在同等的小鼠智力测试中取得的成绩出奇地好，看来他通过加入单基因加强

了小鼠的记忆力。长久以来，人们认为建立记忆的能力与在智力测试中取得好成绩是紧密相关的。在小鼠中，一个由几个蛋白质（每个都由不同基因编码）组成的复杂分子（称为 NMDA）已被证实对记忆构建具有很大影响。钱博士推论，如果他将另一个编码蛋白质 NR2B（NMDA 受体的组分之一）的基因导人已表达这两种蛋白质的小鼠胚胎细胞中，因此而产生的额外蛋白质将对幼鼠的神经活动（包括记忆和学习）产生积极影响。他能利用转基因技术制造小鼠胚胎，而这些小鼠长大之后能比未处理过的小鼠更快地走出迷宫。它们之所以能表现得如此出色，也许是因为在这些基因工程小鼠的细胞中，NMDA 受体的运作时间要比一般细胞长 0.15 秒。这份关于"聪明鼠"的报道令新闻记者们纷至沓来，并纷纷追问这项技术何时能够应用于人类。

人类大脑中包含着几十亿个细胞，细胞间还有几万亿个连接点，并以瞬息万变的方式运作着。想用现有知识对人类大脑的精密复杂程度哪怕只作一个粗略的估计，可能都是自不量力的行动。尽管如此，我们还是开始了研究之旅，以期望某一天我们能够明白如何利用遗传方法来改善智力。这样的话，我很高兴我们还有那么长的路要走，我们还不能合理运用这项技术来造福人类及其脆弱的地球家园。作为一个物种，在我们足够成熟之前，有关智力、音乐和艺术天赋、运动才能以及成千上万的其他令我们互相吸引（还有嫉妒）的品质的由来，还是继续保持神秘比较好。



哈默博士。

12. 同性恋基因
证据是什么?

搜寻同性恋基因

1993年的夏天，由26岁的托林斯（Jonathan Tolins）编剧的《戈尔兹家的黄昏》（Twilight of the Golds）在旧金山首次公演，好评如潮。该剧讲述了一对中年犹太夫妇的故事。他们唯一的儿子是同性恋者，这令家庭失和，于是这对夫妇既盼望将要出世的外孙能让家庭关系正常起来，又担心他也会携带同性恋基因，这一矛盾令他们陷入了痛苦挣扎之中。托林斯因该剧而被“夜线”（Nightline）节目采访并登上了《时代》（Times）杂志，而剧本的内容也颇具先见之明。就在托林斯于加州埋头编剧的1992年，一位马里兰州的分子生物学家也正在尝试着去证明这个艺术虚构的假设是否有科学根据。

探索这一问题的人就是哈默（Dean H. Hamer），他杰出职业生涯的大部分时间都是在马里兰州贝塞斯达的国立癌症研究所（NCI）中度过。他用了近20年时间研究基因表达方式，探索是什么在拨动基因表达的开关。即使从科研角度看，他的研究也非常深奥。哈

默曾用十年的时间研究一个基因的控制，该基因编码的蛋白质能在有毒重金属（如镉）进入细胞时与其结合。它会随毒素表达而增加分泌，但无毒素时几乎检测不到该蛋白质，通过其产生机制的研究，哈默开始进一步探索基因是如何被控制的。

1991年，哈默的科研生涯达到了顶峰，同时他也发现自己到了一个面临抉择的重要关头。尽管他正在进行的有关基因表达的研究很重要，但他还是向往与人类疾病关系更为直接的全新科研课题。哈默在一次去英国牛津大学参加会议时，买了一本达尔文所著的《人类的由来及性选择》（Descent of Man, and Selection in Relation to Sex）。当时，他还在同一家书店买了一本哈佛大学的生物学家莱旺廷（Richard Lewontin）写的《不在我们的基因中》（Not in Our Genes）一书。作者在该书中写道，科学家们尚未找到工具来剖析遗传因素对复杂人类行为（如同性恋）的影响。在回程飞机上，哈默被达尔文的著作深深吸引住了，达尔文在书中详细地阐述了人类行为受到遗传因素强烈影响的可能性[“基因”一词是1906年由英国生物学家贝特森（Bateson）提出的，达尔文在书中并未使用该词]。而另一方面，哈默并没有对莱旺廷的书产生深刻印象，他只是将其视作一本政策宣传册子而非科学读物。哈默同20世纪90年代初在生物医学界工作的其他人一样，急切地想要对HIV病毒带来的艰巨挑战作出应答。现在，他开始将目光转向了探讨基因在同性恋中可能扮演的角色。

在过去的半个多世纪中，一些科学家已经利用双生子、领养、家族研究等方法就遗传对同性恋的影响进行过分析。早期研究已表明在同卵双生子中，只要其中一个为同性恋，另一个为同性恋的可能性比异卵双生子中的类似情况要高。其他研究也发现，即使一生下来就离开亲生父母被领养的男孩，在性别倾向上仍更接近于亲兄弟而不

是养兄弟。男同性恋者的兄弟以及女同性恋者的姐妹也比一般人更容易成为同性恋。这些发现虽不能完全否定环境因素潜移默化的作用，但它们的确表明了遗传因素的影响。

当哈默开始研究这个课题时，他也许已惊讶地发现，即使在艾滋病时代，尝试研究同性恋是否存在遗传基础的工作也寥寥无几。美国西北大学年轻的心理学教授贝利（J. Michael Bailey）对同性恋双生子的研究可算是鹤立鸡群。贝利以110对同性恋双生子为研究对象，他发现在56对同卵双生子中，两人都为同性恋的占52%，而在异卵双生子中，这个概率仅为22%。此后的研究还表明，比起同性恋/异性恋双生子的兄弟，同性恋/同性恋双生子的兄弟更可能也是同性恋者，这又一次暗示了遗传因素的作用。研究所收集的这些数据来自问卷调查。贝利是通过询问这些同性恋男子关于他们兄弟的性取向而获得数据的，这种方法会令人对结果产生怀疑。哈默明白，分子生物学工具要比问卷调查更能说明遗传对同性恋的影响。因此，他开始着手设计一项研究来解决“是否存在同性恋基因”以及“如果有，这个基因定位于何处”等问题。

1991年秋，美国国立卫生研究院（NIH）通过了哈默的项目申请，并提供哈默实验室（约有10人在其中工作）7.5万美元的研究经费，让他们利用DNA连锁技术来寻找一个影响性取向的基因。经过数月的计划以及同基因定位领域杰出专家进行讨论之后，研究小组最终决定征募两组男同性恋者：（1）随机选取出一些男同性恋者，随后询问一些关于他们家族史的细节问题，以确认他们的男性亲戚为同性恋者的可能性是否比预期要高；（2）仔细挑选出一些同性恋兄弟编成一组，对他们的DNA进行研究，看他们是否比非同性恋者更可能共有某一段DNA序列——这个现象预示着他们共有一个决定他们

性取向的特定基因。如果今后的研究可以证明其他非同性恋的兄弟并没有这段DNA序列，那么这个结论将会得到补充和巩固。

在哈默的研究小组中，主张男女平等的帕塔图契奇（Angela Pattatucci）对遗传因素是否也影响女同性恋者颇感兴趣。正当小组进行其研究时，其他科学家们也正从不同角度在探讨同性恋的生物学机制。1992年8月30日，圣地亚哥索尔克生物研究所的神经病理学家莱沃伊（Simon LeVay）在《科学》上发表了一篇论文，宣称男同性恋者脑中下丘脑前区的形状和大小与女性的无甚区别，但与异性恋男子的截然不同。此前一年，另有两名神经病学家已报道了男同性恋者大脑的另一区域——交叉上核比异性恋男子要大。虽然这些发现给人留下了深刻印象，然而，即使这些解剖学上的差异经得起推敲，它们也并没有真正阐明同性恋的生物学原因。换言之，它们只是反映出一个关于同性恋的生物学推论而没有指明根据。

所有解剖学研究使用的对象都来自尸体组织。由于莱沃伊在早期研究中发现异性恋男子下丘脑前区有两个区域的大小是女性的两倍，于是他对死于艾滋病的19名同性恋男子脑部的同样区域进行了检查。这样一来势必产生一个问题：艾滋病并发症以及对其治疗虽未必对这些区域的大小产生影响，但不能排除可能性的存在。即使健康的同性恋青年脑部的这个特定区域相对较大（人们只能在早殁青年身上研究这个问题），但仍然不能对性取向作出解释。下丘脑前区之所以扩大，可能是由于一个或几个基因的作用结果，它们对性取向的影响方式也同样未知。更确切地说，特定区域的扩大可能仅仅是一个间接效应。无论解剖学如何引人注目，这种在因果之间纠缠的研究永远不能真正解决问题。此项工作实际上只是基于对几个人的研究，并且难以找到好的对照组，用来测量脑区大小的方法也存有

争议，况且就算能发现显著差异也说明不了什么本质问题。因此，哈默的工作所引发的科学争论逐渐白热化。他的发现所影响到的范围，远超出了科学领域。

哈默及其研究小组通过在同性恋报纸上刊登广告，募集了76名愿意参与该研究的男同性恋者。研究人员为他们汇编了详细的家谱，仔细地询问每个实验对象其亲属的性取向。他们的回答表明，13.5%的男同性恋者的兄弟也是同性恋者，这要比一般人群中男同性恋者占2%～3%的假设基准概率高得多。虽然2%～3%这个数字要低于我们经常引用的10%，但它可能更为精确，因为常用的10%是一些较陈旧且方法学上存在缺陷的研究产生的结果。举个例子，至少有一项得出成年人中有10%男性为同性恋者这个结论的早期研究，一定程度上是基于对犯人的访问进行的。哈默所作的关于2%～3%的假设则与其他近期研究一致。

当哈默对这些征集来的同性恋者的家庭情况进行研究时发现，母系的同性恋亲戚远多于父系亲戚——在舅父以及姨妈的儿子身上尤为突出。对遗传学家而言，这一发现发出了一个清晰的信号：也许在X染色体上存在一个影响性取向的基因。

为了捕捉这个假想的基因，研究小组选择了40对同性恋兄弟，他们收集了每个人的DNA并且进行连锁分析，即研究一个特定情况或者特性（这里为性取向）是否与有该特性的家族成员的明确的一小块DNA（标记）强烈相关（在那些没有该特性的成员中则不存在）。因为在精子和卵子形成过程中，DNA长序列是成块遗传的，所以DNA标记同物理特性之间的关联就暗示着一个“导火索”基因的存在，该基因与此DNA标记位于同一条染色体并就在其附近。兄弟间有50%的可能性从他们的母亲那里遗传到同一条X染色体。如果男

同性恋者的兄弟也是同性恋的原因是由于他们拥有 X 染色体上的某个基因的话，他们共有一段包含那个基因的染色体区域的可能性就高于 50% 的期望值。分子生物学家备了几套 DNA 探针来检测一个人在两条可能的染色体中遗传了哪条以及其中的哪一段序列被表达了。

于是，哈默以 22 套 DNA 探针为标记在 X 染色体上搜索连锁证据。研究小组发现，在 40 对同性恋兄弟中，33 对共有同一段 DNA 序列，这段序列所在区域由两个 DNA 探针框定，靠近 X 染色体长臂的顶端。统计分析表明这种情况发生的概率为 10 000 比 1。就好比若想要扔 40 次硬币且其中 33 次都是正面向上，你平均得扔 10 000 组才能得到 1 次这样的情况。这一结果令人惊讶。不过，显而易见的是，这个问题相当复杂。初期研究就发现有 7 对同性恋兄弟并没有共享这个区域中的一个公共 DNA 标记。此外，哈默通过对其他家族的谱系研究还发现，在其他染色体上也有起作用的遗传因素存在。

哈默及其同事在《科学》上发表了他们的论文。这篇论文出现之时，正逢公众对国防部是否应该修订政策以禁止公开的同性恋者服役而争论不休，这个巧合令人们对这项研究的兴趣远远超出了学术范畴。就像大多数科学研究一样，这项工作所引发的问题远甚于其所能回答的。如果真有一个同性恋基因，它所编码的蛋白质是如何发挥作用的？它与异性恋者中的对应基因有何区别？这个基因是否对女性也起着类似的作用？

最后一个问题很快就被解答了。哈默小组招募了两个新组。一组是有一对同性恋兄弟的一些家庭，另一组家庭则都有一对同性恋姐妹，而他们的同胞兄弟姐妹都是异性恋。1995 年下半年前，研究小组发现新组的 32 对同性恋兄弟中，有 22 对兄弟的 X 染色体长臂顶端的一个区域相同；而 36 对同性恋姐妹却并未共有这个相同区域。因

此，无论这个假定基因是什么，它并不会影响女性的性取向。此番研究再次证明了存在一个对同性恋有影响的X染色体连锁基因，但是并不像第一次那般强有力。

1999年4月，《科学》又刊登了第三篇关于X染色体上同性恋基因存在可能性的论文。由加拿大西安大略大学的赖斯（George Rice）带领的研究小组，在文中报道了在有48对同性恋兄弟的家庭中，他们没有发现任何证据能支持X染色体上有这个同性恋基因的存在。这篇论文顿时掀起了轩然大波。哈默博士反驳说，赖斯和他的同事之所以不能找到同性恋和X染色体长臂之间的联系，是因为他们选择研究对象的方式有误。赖斯博士及他的同事——数学遗传学家里施（Neil Risch）博士并不同意哈默的看法。他们认为最终参与研究的家庭（从更大的总数中选出）完全是随机抽取的。至少，这项在加拿大进行的研究暗示着一个或者更多未知遗传因素与男同性恋有关，就像那个在X染色体长臂400万个DNA碱基对中静静躺着的未知基因一样。

社会反响

是否确有一个基因促进了男同性恋的形成并不断地对此行为施加影响？人们对这类报道异常感兴趣并为此展开了激烈的争论。最有争议的大概就是迄今为止公布的人类疾病同DNA标记间千丝万缕的联系了。比如，在同性恋社群中，对关于同性恋基因相关新闻的看法就存在极大分歧。一些人认为这说明了同性恋倾向该归咎于先天因素，所以是正常的。他们坚持认为，哈默的论文应该能够让那些认为同性恋是悲惨童年所致的异常行为的看法到此为止了。一条T恤衫上的标语“Xq28——感谢基因，妈妈”更是给这场争论火上浇油。在保护同性恋公民权利的运动中，一些男同性恋者甚至视哈默

的工作为重要武器。但其他人则担心社会可能会因此而给他们打上“患有遗传疾病”的印记。

当哈默开始从事这项研究的时候，他一定从未想过这会将自己带上科罗拉多州的法庭。1992年11月3日，科罗拉多州的选民投票通过了州宪法修正案（2号修正案），该修正案禁止本州制定以特殊手段保障同性恋公民权利的法律。那些反对该修正案的人（包括同性恋激进分子）向法院提起诉讼，认为该修正案违宪。他们陈述理由说，同性恋如同肤色一样，是由遗传决定的（先天的）而不受个人控制，所以应和大部分维权法律中的主体享受同等待遇。如果一个人不能控制自己的同性恋行为，并且在住房、工作以及其他事务中受到明显歧视的话，就应该有特殊的法律出台以作出补偿。

1993年10月16日，就在哈默的文章刊登于《科学》后不久，他以诉讼方专家证人的身份出现在丹佛的法院。哈默证实研究表明了某些男性有极大的可能性是受到遗传影响而成为同性恋者。他的证词可能帮助了科罗拉多州的同性恋者。几周后，贝利斯（Jeffrey Bayless）法官宣布2号修正案违反宪法规定，他成为美国历史上第一位引用科学证据支持一些男性天生就是同性恋者观点的法官。如今，随着哈默当时下此断论的信心逐渐消失，法官若仅依据如此有限的证据宣判，就显得幼稚可笑了。

关于同性恋是与生俱来还是后天形成的争论已不是什么新鲜事了，20世纪初的德国，为了减少歧视、促进宽容，同性恋者们辩解说他们的状况是先天的。然而，他们的辩解无疑收效甚微。纳粹虽同意同性恋是天生的，但是却对其下了“绝症”的结论，并想将其从种族血统中剔除。

一些男同性恋者也许会问，为什么哈默的这项（花费纳税人金钱

的）工作非得进行不可？如果我们努力去营造并维持一个能宽容看待男女同性恋者的社会，还有什么理由要去寻找同性恋的遗传学依据？正如一位作家所说：科学家们为什么不去找找导致对同性恋厌恶的基因呢？这个质疑的潜台词不言而喻，令我们联想到《戈尔兹家的黄昏》中所提出的严峻问题。如果我们定位了使年轻男子变成同性恋者的基因变异，我们也就有了检测其存在的能力。同性恋男子的姐妹也会询问她们是否携带会令她们的儿子成为同性恋的基因（如果遗传的话）。倘若一名妇女被诊断为携带者，只要她愿意而社会也没有禁止的话，她就能通过产前诊断来检测她是否怀有一个有同性恋等位基因的男性胎儿。

如果妇女怀的孩子带有同性恋基因，她们是不是会去流产？答案几乎是肯定的。哈默的关于X染色体上同性恋基因的论文发表后不久，一名妇女就致电给我咨询她是否能检测有无携带该基因。此前两年，当她深爱的哥哥因为同性恋受艾滋病折磨即将辞世之际，她曾照顾过他。在听说了哈默的工作之后，她查询了家族史，发现自己有一个从未公开承认过自己为同性恋的舅舅。现在，她已过而立之年，正打算结婚，但依然为死去的哥哥悲痛不已。她坦率地告诉我，如果有携带者测试，她会接受测试；而如果检测出她是携带者，她就会寻求进行产前诊断；如果她发现自己腹中的胎儿是携带有该基因的男孩，她将去流产。何必呢？她说自己无法忍受某个念头的折磨——有朝一日她也许又要看着儿子同自己哥哥一样因为同性恋死于艾滋病。

遗传测试问题

母亲有权利检测其胎儿是否携带同性恋基因吗？医生应该帮助她

检测吗？这是“60分钟”节目的主持人华莱士（Mike Wallace）坚持要我回答的两个问题。当时，正是关于同性恋基因的新闻发布数月后，他和他的节目工作人员到我的办公室来采访我。工作人员开始录制前，我就被告知该访问将涉及关于人类遗传学进展的多方面内容。最初好像是如此。华莱士似乎有意要迷惑我，连珠炮式地问了我一个小时问题（当然没有一秒会被制作到最终的电视节目中去），此后对话中的火药味越来越浓。

华莱士清楚，我赞同妇女对她的怀孕情况有知情权，并且有随时中止妊娠的权利，虽然这并不符合我的道德准则。最初几小时，他问我：“如果已知一名妇女可能会因此而中止妊娠，你还会帮她检测胎儿看其是否会成为同性恋吗?”我顾左右而言他。毕竟，无论是过去还是现在都不可能提供此类信息，乃至将来，这种可能性也微乎其微。因为遗传学只关注统计或然率。我知道继哈默之后的进一步研究更倾向于证明，有许多异性恋男子其X染色体端部也有同性恋等位基因。根据数年来对其他易感基因的研究经验，最大的可能性是生来就有这个特定基因变异并不会令人成为同性恋，而仅仅是增加其成为同性恋的概率而已。由于哈默已经找出了有许多同性恋成员的家族，人们几乎可以确定，如果X染色体上真有一个同性恋等位基因，只要进行基于更大人群的研究就能使之现身。这也解释了为什么男同性恋的百分比要比以往看似实际的情况低得多。还有一些其他的未知因素也必然在决定一个带有同性恋基因的男孩是否成为同性恋方面发挥主要作用。

当然，华莱士并不愿听到有关基因外显率以及先天和后天相对影响等复杂的理论。当我说并没有这样的测试时，他自然想让这个话题能继续下去：“假设已有研究表明带有某个基因的男孩必定会成为

同性恋者，而又有某种方法可以检测出这个基因，如果你是为产妇作羊水诊断（医生使用一根长针从产妇羊水中取样，并对其中的胎儿细胞进行分析）的医生，有一名产妇前来询问能否安排她进行同性恋基因的 DNA 测试，你会帮助她吗?”

千钧一发之时已至。旋即，许许多多的念头在我脑中闪现。我想到了一位同性恋朋友，想到了同性恋社群，想到了歧视问题，想到了我对人工流产的看法，想到了孕妇……还要顾及我所作回答——尤其是经过审编之后——的效果，还得使之在众多观点中不显突兀。我意识到华莱士也许正把我定位成一个坏家伙，一个会给那些不理智的抱有偏见的妇女提供胎儿基因信息的医生，并且会同这些妇女共谋，让她们将腹中健康的胎儿流产掉。我面临两个选择，要么回避这个问题并终结此次访谈（面对尚在拍摄的镜头），要么就作出回答。我答道：“是。”然后，马上接着说：“我国每年都有约 100 万人去流产，其中 99% 是因为这些妇女不想要孩子，虽然她们的孩子几乎都是健康的。这是她们的法定权利。我想她们可以出于任何理由而终止妊娠，这当然也包括那些我认为不太人道的原因。”

产前测试已允许妇女了解一些关于胎儿的重要情况，比如他/她是否患有唐氏综合征。不久的将来，女性能够对她们未来的孩子了解更多。这个胎儿是否有一个阿尔茨海默病易感基因？或者乳腺癌易感基因？会不会极易变得过于肥胖？或者极易罹患严重忧郁症？这些潜在测试的清单之长令人难以置信，但其中大部分只是倾向可能性而非确定性。正如生物伦理学家云斯特（Eric Juengst）所形容：未来的遗传咨询更像是天气预报员而不是占卜者。

由于遗传咨询的应用与流产息息相关，所以社会舆论在产前测试的道德问题上产生了严重分歧。有谁能将产前测试清楚地划分为两

类情况？一类在医学上是“严重的”（可以通过测试预防），另一类则不是（即使通过测试也很难预防）。在我看来，让医生去做这些测试的卫道士，似乎是失大于得。我觉得应该允许产妇询问任何关于她们胎儿的问题。仅在医生对测试提出建议的那几分钟内，不可能洞悉这些妇女的动机是什么，而且也无此必要。如果她的决定是因为对疾病风险的误解，需要的则是解释技巧以及教育，而不是对其行为的纠正。毋庸置疑，总有一天，产前测试将能检测出易感疾病的一些遗传特性，我们中也很少有人会因为这些测试结果而作出终止妊娠的决定。有一项研究已发现，女性对胎儿严重肥胖的风险测试和对囊性纤维化的风险测试同样感兴趣！我想，正确的方针不该是拒绝测试的应用，而是确定那些寻求产前测试的妇女在接受测试之前已明白测试结果的含义。

第四篇　植物与动物

基因工程和自然界



传统作物旁生长的转基因玉米。这些更大、更茁壮的玉米具有一个能保护其不受一种常见昆虫侵害的转基因。这种昆虫正在为害普通玉米。[感谢先锋国际基因公司(Pio-neer Hi-Bred International, Inc.)提供图片]

13. 基因改造生物
下一次绿色革命?

鸡尾酒会

乍看之下，这不过就是在休斯敦的乔治·R·布朗会议中心举行的一场鸡尾酒会而已，同先前许许多多个在难以形容的地方所举行的酒会无甚区别。两百名左右的中层管理人员——参加1996年生物技术工业组织（BIO）会议的数千人中的一小部分——在此间来回转悠，同时还得平衡一只手拿着的塑料酒杯及另一只手上堆满食物的纸盘。古典吉他的背景音乐完全淹没在人群的喧嚣之中。尽管场面如此杂乱，这次活动却具有特殊意义——这很可能是世界上第一个基因工程造就的鸡尾酒会！实际上，这个房间中所有的小吃都来自于基因改造生物（GMO）！人们在品尝这里的每一个分子生物学奇迹。

一张桌子上放着用巨碗盛的玉米片以及盆子大小可与浴缸媲美的一大盆调味酱。玉米片是用特殊玉米粉做的，这些玉米的基因组中插入了一个基因以阻止除草剂对玉米的影响。一种被冠以“自由”之名的农药对地球上所有阔叶植物都有强力杀灭作用，除非该植物的

基因组中有一个基因能产生令该农药失活的酶。如果播种这些具有保护基因的玉米种子，农民就能以更低成本换取更高收成。为什么?因为仅用“自由”这一种农药就能将农田中所有的杂草消灭干净。这些玉米片无论在外形、质感还是口味上都与我吃过的其他玉米片无异。调味酱倒是太辣了。

在另一张桌子上的金属大盘中，堆着小山一般高的大蒜烘制的新品种土豆。这些“新叶”牌土豆是孟山都（Monsanto）公司的产品。人们利用基因工程使其具有了抵御土豆种植大敌之一——科罗拉多土豆甲虫的能力。孟山都的科学家巧妙地将一个单基因转入该土豆的基因组中，使之产生一种蛋白质，能令原本被土豆甲虫当作美食的土豆叶对它们而言变得极为难吃，而这些新品种土豆烘焙后却非常美味。

当我挤到第三张食品桌前时，这张桌子上的普切塔（一种在意大利及周边地区流行的与西红柿、红辣椒和橄榄一同烘烤而成的面包）早就被一扫而空了。这道点心的原料之一是DNAP公司的产品——“永夏”牌西红柿。该公司的科研人员发明了一种技术，能将一个基因插入到西红柿基因组中，减缓其果实成熟的一个关键酶的作用，这极大地延长了西红柿的保存期限，使成熟的西红柿在商店仓库中更容易储存从而降低了成本。由于在其他物种（如菠萝和香蕉）中，基因系统控制果实成熟的方式也是相同的，因而储存期延长的研究成果所获得的收益将不可估量。我吃的最后一种点心是蔬菜“天麸罗”。金黄色的南瓜包裹在香脆的酥皮中，它们并没有被转入外来基因，但是煎炸所用的烹饪油却来自基因工程植物，这些植物的产量（更高的得油率）以及生长力（更强的抗病毒能力）都得以提高。在吃饱之前，我就被一群销售代表挤离了这张桌子。

转基因作物

在过去的5年中，基因工程技术——将一个或多个基因从一种生物转入另一种生物生殖细胞原生质内的受控转移——令美国农业大为改观。几乎就在一夜之间，数以亿计的大豆田、玉米田和棉花田中播下了基因组中含有一个或多个外来基因的种子。综合农业领域的巨头——孟山都、嘉吉（Cargill）、杜邦（DuPont）和诺华（Novartis）等公司宣布这些基因工程种子将引领下一次绿色革命。届时，作物的产量会飞速提升，以更低成本为人类提供更多的食物。

然而，继欧洲后不久，美国也有越来越多的科学家、环境保护论者、生物伦理学家、消费者以及小农场主缔结联盟，对这个改变世界农业的创举提出质疑。他们最担忧的一是人们对食品安全问题还不够关注；二是如果基因改造生物带有的基因转移到了它们的近缘野生种中，也许就会产生超级杂草。1999年前美国民众并不怎么关心此事，但后来他们也开始重视这些问题了。这也许是1999年10月由60个团体如绿色和平（Greenpeace）和地球之友（Friends of the Earth）等组成的联盟带来的潜在影响，他们在《纽约时报》刊登的通版广告标题一针见血："谁将成为21世纪的上帝？要将人类基因转入猪、鱼和植物吗？……要将鱼的基因转入西红柿吗？要创造不育植物吗？要迎合市场而重塑或者克隆动物（以后还有人类）吗？人类妄图取代自然？……我们何时认可了这些事情？……我们是不是已经利令智昏了？"

尽管这些广告如此耸人听闻并会引发激烈的政治斗争，转基因食品仍然会存在。显而易见，我们可以在接下来的几年内对转基因食品进行更多的测试。也势必会有新的法律法规出台，规定由转基因作物制成的产品必须标明来源。但转基因技术还是利远大于弊。

未来到底会怎么样？孟山都公司——可能是世界上最有影响的农业联合企业——在这场变革中起着重要作用，该公司创造了许多重要作物的改造体以期提高产量。比如，孟山都公司的基因工程师们创造出了一种叫做“保丰”的玉米，它含有一些来自苏云金芽孢杆菌（*Bacillus thuringiensis*，Bt）的基因，这些基因能让该植物抵御欧洲玉米螟的侵袭。Bt 是一种土壤微生物，在进化过程中获得了许多基因，它们能制造某些蛋白质去杀灭那些以植物为寄主的害虫。在孢子形成（繁殖）的过程中，Bt 能够生成一些酶杀死以那些植物为食的甲虫。这些细菌产生的酶就像定时炸弹一般，会被这些虫子腹中的酶所引爆，一旦引爆，它们就能摧毁虫子的消化道细胞从而消灭虫子。

农民们对所种植的作物喷洒 Bt 已有 40 年，但直到 1981 年第一个 Bt“杀虫剂”基因被克隆后，植物学家们才开始把这些基因导入植物基因组中以建立植物自身的抗虫害能力。如今，科学家已拥有了一个包含 100 多个 Bt 基因的“弹药库”，这些基因克隆自 Bt 的多种菌株，每一种都能杀灭特定种类的害虫。分子生物学家通过将这些基因转入植物而重新定义了“杀虫剂”的概念。农民以前总是在农田喷洒有毒的化学物质令植物毫无招架之力而脱叶，现在取而代之的是使用来自土壤微生物的天然生物杀虫剂。屈指算来，这些土壤微生物被人类随着食物一同咽下的历史，可以追溯到 1 万年前农业诞生的时候了。对那些关注生态系统状况和平衡的人而言，经基因工程改造而携带 Bt 基因的种子无疑是一大福音。

基因改造种子的应用跨出美国席卷全球的速度令人惊异。在美国，转基因西红柿在商店就能买到。除了大豆、玉米和棉花，农业部还批准了许多转基因植物的生产。中国的农民们已开始大面积种

植转基因作物。而在日本和东南亚，很快也会有数百万英亩的转基因水稻田了。

重要作物的巨大变革全仰仗20世纪80年代出现的两项新技术，即植物克隆和转基因。当时，在这两个问题上已经研究了数十年的科学家们逐渐完善了方法，能将细胞从植物胚芽中移到含有生长激素的培养基上，使每个细胞都能单独发育成一个完整植株。因而，一种所需植物的胚芽就成为数以百万计的克隆（遗传上一致的）后代的母体。

转基因技术的发展令植物科学家们能精确地修改个体胚芽细胞的遗传物质，这些细胞就是无数其他植株的母体，而每个植株中都将包含新插入的基因。早期重大成就之一就是发现了一种称为根瘤土壤杆菌（Agrobacterium tumefaciens， At）的细菌。它是一种极为常见的病菌，具有穿透细胞壁的天然能力，所以是将目的基因从其他物种转入植物的绝佳载体。从20世纪70年代开始，微生物学家已经掌握了用一系列酶来精确切割DNA分子的方法，可用于剪接细菌中的基因。采用同样的方法，人们可以更加直接地将从其他生物体中分离出来的一个潜在目的基因转入根瘤土壤杆菌（该细菌得名的原因是它能令被其侵染植物的根部生瘤）。将基因工程改造的At菌同目的植物细胞一同培养，它就可作为载体将所携带的基因转到植物中去。

1994年，日本科学家成功地利用At创造了转基因水稻（之所以如此命名是因为一个来自其他物种的基因被转入其中）。自此以后，科学家又成功地采用类似方法创造出了各种转基因植物，如玉米和木薯（一种热带经济作物，富含淀粉，用于生产树薯粉和木薯粉）。At载体系统为植物学家研究特定基因对一些重要农作物的大小、颜色、成熟时间、抗病性以及营养价值的影响提供了一条途径。

近年来，科学家们又发现了其他一些转基因途径，它们并不需要依靠细菌去感染植物细胞。其中一种方法叫做电穿孔。当适度电流通过一个细胞时，细胞壁上会出现一个小孔，DNA分子就能从孔中通过。而另一个吸引人的方法（结果能被更好地控制）是用携带目的基因DNA的微导弹轰击植物细胞。因为上述两种方法的靶标都是可被克隆的细胞，并不需要很高的轰击成功率。只要科学家们找到一些基因组中已经结合了那些转入基因的细胞，就能用它们扩增出无限多的拷贝。

20世纪80年代中期起，植物学家们开始利用Bt基因创造转基因植物。到1990年，他们已证明Bt基因所编码的蛋白质能保护烟草、西红柿以及土豆等不受某些害虫的侵蚀。此后，他们取得了更令人瞩目的进展——通过修饰Bt基因使植物产生更多的杀虫蛋白质。俄亥俄州立大学的拉贾莫汉（Francis Rajamohan）及其同事是尝试用基因工程改造Bt基因使其成为超级杀虫剂的先驱者之一。他们研究了那些内脏细胞含有能与Bt毒素结合的受体的害虫，尝试重新设计Bt基因使其产生的蛋白质能更高效地与那些受体相结合，这样能对害虫产生更大的杀伤力。他们的目标是制造一些新的Bt基因来杀灭诸如舞毒蛾幼虫、蚊子、粉纹夜蛾以及斜纹夜盗虫等其他害虫。

Bt玉米的发展绝不意味着终结了玉米螟或其他害虫带来的危害。尽管玉米螟在Bt玉米形成的苛刻条件下苟延残喘，但进化的舞步何其错综复杂，或许会出现抗Bt基因的玉米螟突变体。随着这种突变通过成功的繁殖而扩散，玉米螟很可能从中得益。已有其他害虫验证了这点。迄今为止，Bt蛋白质已对危害棉花的棉籽象鼻虫以及在北部和西部破坏玉米的玉米根线虫不起作用了。

为了更有效地养活全球人口，农民们需要植物科学家拿出更多的

武器来对付害虫。根线虫和夜蛾科害虫的侵袭是破坏性的，美国农民每年要花费10亿美元去购买化学杀虫剂来驱除它们。科学家们则忙于测试，希望还能找到会产生天然杀虫剂的其他土壤微生物，然后生产出一种抗根线虫的转基因玉米，这样农民们也许就不用再继续向农田喷洒化学杀虫剂了。

棉籽象鼻虫会将它的卵产在棉花花苞中，这样就可以逃过化学药剂的喷洒。棉籽象鼻虫对棉花的破坏性对美国棉花产量影响极大。植物学家最近发现一种常见菌——链霉菌（Streptomyces）的某种菌株含有一种叫做胆固醇氧化酶的蛋白质，该蛋白质对棉籽象鼻虫的幼虫有强烈的毒性。这也许为第二代转基因杀虫剂开辟了道路。

有关基因改造生物的争论

一家现已倒闭的公司——加州基因（Calgene）公司曾在将基因工程作物推向美国市场方面起过重要作用，其产品“佳味”牌西红柿也是转基因果实。由于转入了外来基因，这种西红柿能在藤蔓上挂果更久，而且口味比传统西红柿更好。传统西红柿总是在尚未成熟时就被采摘下来，装进充有环氧乙烷的厢式货车中运往美国各地，通过气体处理使之变红。1989年起，加州基因公司开始了同美国农业部（USDA）、食品和药物管理局（FDA）长达5年的对话。1994年4月，对话终于在顾问专家组的一纸裁定中告终：转基因西红柿不是一种新物质，并不含有异常水平的任何毒性物质，不会造成食物过敏。尽管陪审团对“佳味”牌西红柿的安全性很有信心，他们还是担心很少有人会注意到这次裁定的重要性。哥伦比亚大学教授古索夫（Joan Gusow）曾指出：“在工业革命的大环境中，我们正在改变着人与自然的关系。”——此言不虚。

加州基因公司得到批准后不到8个月，又有5家公司取得了生产另7种产品的许可，这其中包括我在休斯敦吃过的孟山都公司的土豆。美国农业部在20世纪90年代中期颁发的另一项重要许可是允许市场出售经过基因工程改造的黄皮西葫芦品种——ZW-20。令佐治亚州和佛罗里达州黄皮西葫芦种植者蒙受经济损失的罪魁祸首是两种植物病毒，而这种转基因黄皮西葫芦对这两种植物病毒均具有抗性。90年代后期，政府加快了批准转基因作物的步伐，这在很大程度上是由于转基因植物的创造方式几乎如出一辙，不会出现新的技术和安全问题。

不管美国如何积极，转基因作物登陆欧洲时还是立刻引起了人们的担忧。欧洲对此事的反应一部分要归因于政治言论长期受环境问题的强烈影响，另一部分则是因为当时英国出现的“疯牛病”给人们造成了巨大的不安。90年代中期，由欧盟议员布雷耶（Hiltrud Breyer）领导的绿党，多次提出关于基因改造生物的安全性问题并认为它有悖自然规律。

1996年，当欧盟执行委员会准许孟山都公司将20万吨基因工程大豆出售给欧洲的食品制造商时，原本就一触即发的争论终于爆发了。欧盟执行委员会的顾问们认为，并不存在什么重大的食品安全问题而非要对转基因大豆的终产品（包括从婴儿食品到冰淇淋不一而足）作出标注不可。不过，到10月份时，欧洲商会（批发零售商的行业协会）坚持要其企业成员对转基因产品进行标注。

1996年11月，一船基因工程大豆运抵汉堡，但码头工人拒绝搬运它们，一些欧洲超市连锁店也宣布他们不会出售这些大豆的产品，不管它们是不是标明了转基因食品。这些事件已被广泛报道，对公众产生了深远影响。1997年到1998年，其他转基因产品的进口急剧

下滑，如汽巴-嘉基公司（Ciba-Geigy）生产的基因工程玉米。到1998年，没有任何一起由于消费转基因食品而导致的伤害事故，战斗也慢慢趋于平息。在英国，“弗兰肯斯坦*（怪物）食品”成了基因改造生物的代名词。许多主要的食品零售商公开承诺不会在知情的情况下出售转基因产品。在整个欧洲，至少到目前为止，社会依然以压倒性的优势反对着基因改造食品。

1999年，关于基因改造生物的争论在美国爆发了。这场争论主要集中在：（1）基因改造生物是非自然的；（2）将基因引入食用植物而导致未知的食物过敏风险；（3）转基因食品可能会违反正统的犹太教及伊斯兰教有关不洁食物的戒律；（4）转基因作物可能会危害到某些物种；（5）转基因作物可能会破坏现有的生态平衡；（6）基因改造生物的使用将不利于第三世界国家的经济发展。

基因改造生物就是非自然的——如果它们的存在仅是因为人类有能力创造它们的话。然而，对于人类消耗的绝大部分其他农产品来说，情况也是一样的。所有的作物和家畜都是持续数百代强制性育种的产物。至于过敏问题，转基因生物引发过敏反应的可能性甚微。举个例子，如果来自花生的基因转到了玉米中，对那些有严重花生过敏症的人而言，玉米可能就成了一种危险食品。但我知道只有一次，科学家们要将一个坚果的基因转到谷类中去，人们担忧会导致过敏问题，于是中止了实验。而违反宗教饮食戒律的转基因食品的数量几乎为零。幸运的是，食物过敏的风险以及使人违背宗教戒律的可能性可以通过加注标签来避免，这个问题我们马上还会谈到。

---

* 弗兰肯斯坦（Frankenstein），此处指1918年雪莱（Mary W. Shelley）小说中由人创造出来的怪物，是一个由尸体拼缝而成被闪电赋予生命的人造人。他企求人类的关爱与友谊而不得，最终走上报复之路。该小说曾多次被改编成电视和电影。——译者

1999年5月，当康奈尔大学的研究者报道说通过实验室实验，他们已经发现有证据表明Bt玉米的花粉会杀死黑脉金斑蝶（帝王蝶）——美国最受喜欢的昆虫之一，美国民众对基因改造生物的担忧逐渐开始升温。黑脉金斑蝶专食马利筋，该植物生长于美国中西部，通常伴生在玉米田中。康奈尔的科学家们推测Bt玉米的花粉一定会被风吹到马利筋上。实验显示，约有一半黑脉金斑蝶在食用了撒上Bt玉米花粉的马利筋后死亡。而食用无Bt玉米花粉的马利筋的黑脉金斑蝶无一死亡。鉴于美国现有2000万英亩以上的Bt玉米田，实验认为转基因玉米可能会威胁到这种蝴蝶的生存。

这项刊登在《纽约时报》头版的报告向大众坦言，我们对基因改造生物的生态影响研究得实在太少。科学家关怀联盟的农业和生物技术项目主管梅隆（Margaret Mellon）认为："这应该能起到警示的作用，提醒我们前面还会有很多意料外的问题等着我们。"公众对Bt玉米威胁到黑脉金斑蝶生存的讨论中忽略了一个事实，即大多数黑脉金斑蝶通常都在墨西哥的山区过冬，几次袭击墨西哥山区的罕见强暴风雨几令其种群遭灭顶之灾，但它们总能复苏过来。比起Bt玉米，砍伐那些地区的森林才是对黑脉金斑蝶的真正威胁。没有森林这把天然保护伞，黑脉金斑蝶就不可能在严冬中幸免于难。1999年，植物学家和分子生物学家针对这次蝴蝶研究的意义展开了激烈辩论，很多人认为Bt玉米对该地区的黑脉金斑蝶并无重大威胁。尽管如此，这场辩论还是将注意力集中到了通常先于政府对转基因作物作出许可前的财务审计报表上。人们在不分青红皂白地指责基因改造生物时，也忘记了正是用了基因改造生物技术的种子，才使农民们大大减少了对化学杀虫剂的使用。

转基因作物对生态最主要的影响就是，转入的带有除草剂抗性的

基因是否有可能通过风媒花粉转到野生近缘种中，产生出新品种的杂草并迅速蔓延开来，对环境造成威胁。就像野葛被引进后，迅速占领了南方大部分地区。还有一种漂亮的水生杂草——紫色珍珠菜，极难清除并一度堵塞了新英格兰地区的池塘。令人遗憾的是，研究者未能设计出评估这些可能性的实验，所以人们对环境的忧虑很难平息下来。我们不得不利用间接的评估手段以及经验来开展这方面的工作。

随着公众对基因改造生物有所认识而反对者们继续煽风点火，人们就更想进一步了解那些摆上货架的食品到底是如何生产出来的，并要求拥有知情权以及对基因改造生物加贴标注。当然，标注会增加市场中食品的价格，这又会引起一个问题："公布事实"是否会剥夺一些人对这些产品的消费选择权?

再过几年，美国农业部很可能会要求对转基因植物进行更广泛的田间试验以评估其对生态的影响。而那些含有转基因作物的食品也许要贴上标签告知公众其来源，才能进入市场。鉴于人类已经大规模操控了食物链数百年，我不认为基因改造生物所带来的风险会比它们出现之前的食物大。总而言之，由于基因改造生物使得化学杀虫剂的使用大为减少，我觉得它们倒像是生态的福祉。由于基因改造生物既保证了巨大的利益又对健康和环境无甚危害，所以它们还能继续存在。然而，公众对基因改造生物的忧虑给了我们一个重要的教训：当技术官员们试图干预那些像食品供给之类重要的事情时，还需要同社会作进一步的沟通。

植物工厂

转基因植物技术的出现提供了一种诱人的可能性：植物能够像工厂一样，以低廉的成本制造昂贵的药物以及其他重要产品。预示这

一光明前景的第一个标志已经出现。1996年，弗吉尼亚州一家叫做CropTech的小型生物技术公司宣布，他们以At为载体成功地将一个编码人类葡糖脑苷脂酶的基因转入烟草的基因组中，这个酶是治疗一种罕见遗传病——戈谢病（Gaucher disease）的唯一有效药物。全世界患有此病的有3万人。一些生来就不能制造适量葡糖脑苷脂酶的孩子难以健康生长，通常脾脏过大并伴有严重贫血。健赞（Genzyme）公司是世界上最大的生物技术公司之一，它近期收入的一半以上来自于销售Ceredase这种葡糖脑苷脂酶的基因工程替代酶所得的利润。以此药治疗一个戈谢病病人每年所需的花费在10万到30万美元不等，堪称世上最昂贵的药物。

20世纪80年代末至90年代初，健赞公司是从几千个人类胎盘的细胞中提取Ceredase的，这些胎盘由比利时的一家公司收集。现在有了制造该药物的更好方法。健赞公司的科学家们将人类葡糖脑苷脂酶基因转入细菌，在巨型发酵罐中进行培养后能得到大量细菌。健赞公司就是从马萨诸塞州阿尔斯顿一个“工厂”的铁罐中得到新产品的。健赞公司今后将不再依赖大量的人类胎盘了，但产品开发所需的巨额成本意味着药品的价格在短期内并不会有所降低。

CropTech研发部主管克拉默（Carol Cramer）宣称，有一种基因工程烟草，每克鲜叶能产出约1毫克葡糖脑苷脂酶，这表示一个植株就能生产出足够的酶来提供一个病人一年所需的药物。理论上，以植物为“工厂”可令生产成本大幅度降低，戈谢病患者也将获益匪浅。CropTech的蓝图何日能够实现，还得等上几年我们才能知晓。

全世界对烟草基因的研究非常多。正因为我们对它了如指掌，所以烟草可以成为构建蛋白质工厂的关键植物。1997年，法国科学家宣布完成了一项三年计划。他们已经成功地将编码血红蛋白（携

带氧气至全身各组织并令血液呈现红色的一种蛋白质）的人类基因转入了烟草的基因组，随后从烟草叶中提取到了微量的人类血红蛋白。以植物来生产血红蛋白的主要动机是生产一种安全的血液替代品，它不会带有威胁到病人生命的病毒，如20世纪80年代出现的艾滋病毒（HIV）。基于生产成本以及产量方面的一些原因，烟草并没有成为制造血红蛋白的最佳选择，但它提供了一个极好的测试系统。目前，法国科学家们正在用玉米进行尝试。

更激动人心的前景是，10年内我们能通过让孩子们生食改良蔬菜这种简单方式来达到免疫效果。10多年前，费城托马斯·杰斐逊大学的生物学家科普罗夫斯基（Hilary Koprowski）开发了一种含有基因工程狂犬病疫苗的可食用植物。1997年，他与免疫学家合作，通过病毒感染的方式往植物中转入来自狂犬病毒和HIV-1病毒的基因，从而创造出了一种双效疫苗。他将来自这两种致命病毒的基因同无害的苜蓿花叶病毒中编码鞘蛋白的基因融合，然后将得到的“构成物”以烟草花叶病毒进行遗传控制。被这种改良病毒感染的烟草会产生大量的类病毒微粒，这些微粒构成了苜蓿病毒的外壳，包裹着来自危险病毒的蛋白质。当这些微粒纯化后注射进入小鼠体内，就能令小鼠具有对狂犬病的免疫能力。

目前，人们对制造疫苗香蕉非常感兴趣。对非洲广袤的贫穷地区而言，很难在几年内建立起公共卫生机构并对农村地区发放疫苗。即使有盖茨基金会（Gates Foundation）1999年捐助的7亿美元，也不过是杯水车薪。如果有人能够通过基因工程种出疫苗香蕉或者其他疫苗植物，那么非洲大多数人口的健康预防问题几年内就能得到解决。

基因工程也许有一天还会让植物释放其体内无穷无尽的能源，从而解决能源问题。世界的运转离不开石油，而这正是由于数百万年来随着

地壳运动压磨腐烂植物大量形成于地下碳氢化合物池中。基因工程菌也许就是解决方案，它们发酵后可以为我们提供源源不断的燃料。

木糖是一种五碳糖，是全球30%的生物的组成成分。如果只要少量成本就能将其转化为乙醇，木糖就能满足我们对燃料的需求。例如巴西的一部分卡车和汽车的燃料就来自于甘蔗发酵获得的酒精。这种转化的关键在于一种叫做运动发酵单胞菌（*Zymomonas mobilis*）的细菌，它因能从龙舌兰（A. tequilana）的含糖树汁中酿出龙舌兰酒而闻名遐迩。但是，运动发酵单胞菌虽然有本事分解六碳糖，却不能发酵五碳糖。1994年，位于科罗拉多州戈尔登美国能源部的国立可再生能源实验室（NREL）的皮卡塔乔（Stephen Picataggio）利用转基因技术构建了一种能分解木糖的运动发酵单胞菌的菌株。他分离（克隆）了来自人类消化道的大肠杆菌（E. coli）的四个基因，它们编码的蛋白质可以催化由木糖变为乙醇的化学反应。皮卡塔乔将这些基因插入到运动发酵单胞菌的基因组中。这种新的菌株能够将包括玉米穗轴及生活垃圾在内的任何物质发酵成乙醇。有一种叫柳枝稷的耐旱杂草，遍布于美国几十万英亩的牧场。NREL正在研究是否可以通过基因改造而使柳枝稷能以可接受的成本来大量生产乙醇。

葡萄酒溯源

也许不久之后，基因工程就能创造出更好的葡萄栽培品种了，这远胜于人类通过数个世纪的尝试和失败所得到的品种。1997年，生物学家们为我们解答了一个重要问题：备受赞誉的卡百内·索维农*

* 由此种葡萄酿制的酒市场常见名为“赤霞珠”，也作“解百纳”等，这些令人眼花缭乱的诸多译名的葡萄酒都来自同一个葡萄品种。——译者

葡萄（用于酿制葡萄酒，以其色泽、丹宁酸度及芳香而著名）的起源是什么？早在18世纪，这种黑葡萄就已出现于法国东南部。几十年内，葡萄栽培者就令其适应了波尔多地区的气候，并酿制出一种广受欢迎的葡萄酒来。随着受欢迎程度的增加，人们开始关心它的起源问题。一些人揣测，它是失传已久的罗马时代风行一时的Biturica品种，另一些人则推测它发源于西班牙的亚得里亚海沿岸。

当一群加州的葡萄种植者找到加州大学戴维斯分校的生态学家梅雷迪思（Carole Meredith），询问如何使用分子遗传学来鉴定关键母株的时候，她并不知道自己将要解开的是酒类研究中的热门谜案之一。为了得到一个参考基准，她和同事鲍尔斯（John Bowers）通过对近50个栽培品种中微卫星DNA（高度重复的DNA短序列，在不同品种中长度变异极大）多样性进行研究，分析了葡萄品种的DNA序列，这些品种包括全球葡萄种植业中所有的常见品种以及大部分不知名的品种。分析显示，卡百内·索维农中所有的微卫星都来自卡百内·弗朗*或者白索维农**——两者都是波尔多当地的植物！卡百内·索维农这个名字自始至终都正确地描述了它父母的身份，但没有人能确信。卡百内·索维农可能是偶然出现的，在200年前，葡萄种植者们也许并没有试图将那些独特的品系杂交，因为经验告诉他们杂交后得到的品种不会保有对所有重要病虫害的抗性。

近来，梅雷迪思博士及其同事通过DNA分析发现，在法国东北部生长的所有16种用于酿酒的葡萄品种（包括“夏敦埃”、“黑佳美”、“阿里高特”和“香瓜”）都源自同一对亲本——比诺和古艾

---

* 常见名为“品丽珠”。——译者

** 常见名为“长相思”。——译者

斯白葡萄，而这两个品种的种植历史可以上溯到中世纪！比诺的亲本影响毫不令人意外，但是古艾斯白葡萄在此中的重要性却令葡萄种植者们大吃一惊。古艾斯一直被公认为是一种劣等的葡萄，现在在法国已难觅其踪。也许我们很快就能喝上基因工程的葡萄酒了。转基因葡萄可能是创造出抗病性更好品种的最为有效的方法。不过对我而言，难以想象的是转基因在提升葡萄口味上的作用，因为口味更像是土地和阳光微妙作用的产物而非基因所致。

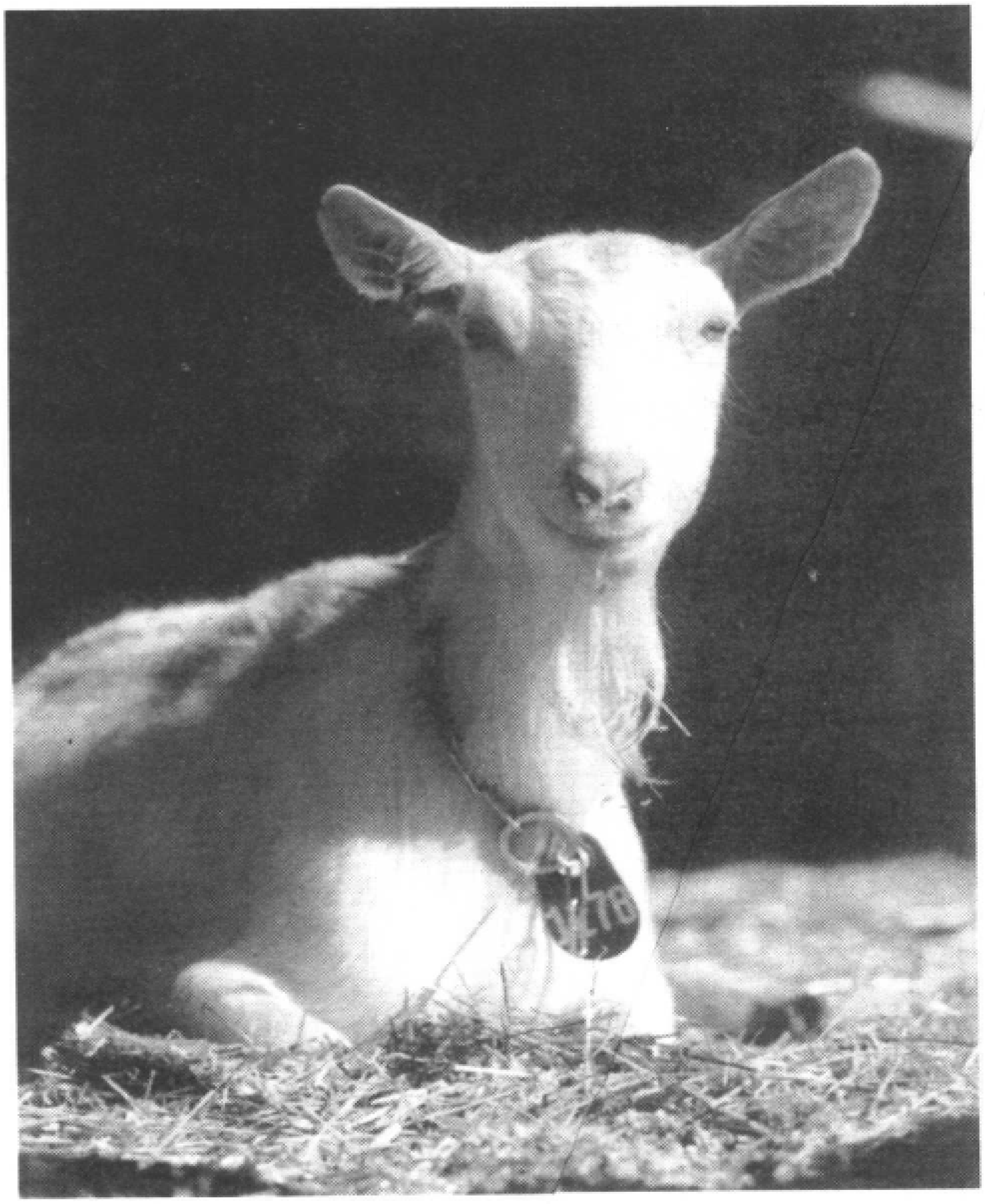
营养基因组学

在接下来的10～20年时间内，植物遗传学最重要的进展将会是什么？我愿意把赌注下在营养基因组学上。虽然营养基因组学还处于婴儿期，但它已成为了许多大公司（如杜邦）所依赖的重要资源。营养基因组学的先见之明在于，科学家们可以利用分子生物学来定义食物中有益于健康的化学物质。接下来，可以改造植物使其能含有更多有用化合物而减少有毒物质的含量。最后，他们将归纳出人们在这些化合物的吸收和代谢方式上有何不同，然后针对不同人的需要开发食物。诚然，人们有朝一日将能根据遗传因素来制定健康策略、购买食物。最好的状况则是，营养基因组学可令预防医学大为改观，能通过规划个人饮食来减少或者延缓疾病的发作。

即使是最乐观的营养学家也觉得这个光明的前景还要几十年才能完全实现，但营养基因组学最后将拥有的巨大影响力令人们还觉察不到它的局限性。首先，分子生物学家和营养学家将能更为精准地描述食物会带来的好处。当然，他们也会及时地重新定义我们对食物的看法。比如，我们可以制造出一种早餐谷类，它能抵消一个或者更多的心脏病遗传易感因素。而通过基因工程改造的水果也能

削弱结肠癌遗传风险。终会有一天，食品制造商将根据与消费者的遗传状况和食品成分的遗传特点相关联的健康主张来开拓市场。有一家生物技术公司已经开发出了一种定量分析方法来甄别食物的主要成分对人体炎症反应的影响。如果人们能将食物设计成具备调节这些系统的能力，它们也许能为治疗诸如关节炎等慢性疾病以及治疗一些罕见疾病（如红斑狼疮）开创新的局面。设计食物的梦想在不久的将来就会实现。

营养基因组学将是制药工业——许多基于基因组研究的新药物的来源——和目前如火如荼的“另类医疗”运动之间的缓冲地带。现在，有数百万美国人使用贯叶连翘、紫锥菊、银杏以及成百上千的其他相关的未知物质治疗疾病或者保健。这些未知物质含有的化合物无疑具有实际的药用价值。营养基因组学工具能帮助我们将它们分离出来并对其效用及起效模式有所了解。营养基因组学将在传统医学和整体健康医疗之间建立起一座人们期盼已久的桥梁。



携带能编码一个重要人类蛋白质的基因的转基因山羊，其乳汁中含有该蛋白质。（感谢健赞公司提供图片）

14. 转基因动物
新食物与新工厂

天方“鱼”谭*

1994年，在加拿大渔业与海洋部工作的德夫林（Robert Devlin）将一个鱼类生长激素基因插入太平洋银鲑鱼的卵中。受精后，约有6%的胚胎获得了这个基因并发育成了生来就具有双倍生长激素的鱼。这一结果令人震惊。这些转基因鱼比它们的普通同类长得更大更快，其中一些可谓是鱼中“巨无霸”——体重是海中捕捞到的银鲑鱼平均体重的30多倍！与人类不同，鱼类一生都在生长，所以它们的实际体重上限甚至会更高。转基因鱼的成熟也很快，这点对实现高效的食品生产相当重要。在上述研究被《自然》杂志刊登之后，这些科学家在接受采访时谨慎地预测：要将这项科研成果商业化还得20年时间。

---

* 原题为A Fish Story。该典故来自于一个故事：某人养了一条鲶鱼，一次鲶鱼跳出鱼缸后离水挣扎，此人开始训练鲶鱼看它能离水多久，最后，鲶鱼被训练成能完全脱水而生，但主人某天远行归来时，发现这条鲶鱼居然跌入鱼缸而淹死了。后即用此短语表示不可思议、荒唐的事情。——译者

如果恩蒂斯（Elliot Entis）和他的同事方法得当，就能证明那个预测是大错特错了。他们既不是渔民，也不是养鱼场工人，而是鱼类科学家。他们有一个可谓天方夜谭的鱼的故事，盖过在基韦斯特市*的每个码头能听到的任何一个奇谈。不同之处就在于他们有照片为证。他们的公司是总部设在马萨诸塞州沃尔瑟姆的A/F蛋白质公司（A/F Protein, Inc.），工作是利用转基因技术让世界上最流行和最昂贵的鱼之一——大西洋鲑鱼（还有其他一些种类，包括鳟鱼）能成为你餐桌上的美味佳肴。A/F蛋白质公司的口号是：鲑鱼个头更大，生长速度更快，养殖环境更洁净，成本更低廉。20世纪90年代中期，由于公司的科学家们开发出一种培育更大鲑鱼的转基因方法，A/F蛋白质公司终于取得了重大的进展。养殖转基因鲑鱼的第一年末，这些鱼就比海中捕到的大西洋鲑鱼或者同等条件下培养的非转基因鲑鱼要重4~6倍。并排放在一起比较，这种人工培养的鱼比其他鱼要长出一截，重量不同则是因为肌肉质量的缘故。

这种转基因鱼是怎样被创造出来的？A/F蛋白质公司的科学家们将一个额外的鲑鱼生长激素基因拷贝插入到鲑鱼的早期胚胎中，才得到了这个令人惊叹的结果。在克隆了这个基因之后，科学家又用来自另一个物种的启动子序列对它进行控制，该序列在正常环境下能对几个抗冻蛋白质（它们能保护北部海洋的鱼类不被接近结冰的水温冻死）中某一种的产物进行调节。启动子是一段短序列DNA，通常位于结构基因前端，控制它的激活时间和活性水平。当一个调控蛋白与启动子结合并指示启动子开启相关基因，就合成了蛋白质。转基因大西洋鲑鱼并不仅仅是因为它们有一个新的启动序列才会如此硕

* 著名渔港城市。——译者

大，实际上是因为这一人为构建的基因能在鱼的肝脏中稳定地表达，而不是偶尔在脑垂体中表达。不过，转基因鱼血液中的激素水平并不是异乎寻常的高，这可能与其细胞吸收激素的速度有关。

科学家以一个非常活跃的启动子增加了鲑鱼生长激素基因的效率，然后将这个构造物注射到鲑鱼的早期胚胎中。某些胚胎中的一些细胞获得了这个基因并将其整合到自己的基因组中，包括一些最后构成生殖系统的细胞。当一对经此转基因操作培养出的基因工程鱼交配后，它们就会将两份这种更有效的生长激素基因拷贝传递给它们的后代。每条鱼能有数以千计的后代，在自然环境下很难全部存活，但在养鱼场中，它们存活的概率将大大提高。

为生产销售转基因鲑鱼和鳟鱼所作的努力成为了“蓝色革命”——利用海洋生物来满足全世界对食物的需求——的开路先锋。联合国估计，保证全球100亿人口生存的唯一出路就是以不会令海洋资源枯竭的方式大力提高产自海洋的食品数量（至少要达到目前水平的7倍）。当然，陆地的水产业也是可行方式之一，因为它特有的分隔使得不必像海洋养殖那样围成一块块大水田。

消费者们会对转基因鱼有什么反应？这取决于很多因素，包括他们对其安全性的了解，鱼的外观和口味，以及价位。没有什么理由去担心这些鱼是否能安全食用，转基因鲑鱼既没有外来基因也没有被修饰过的蛋白质，它就是能比个头小的同类们制造更多的生长激素。通过反复实验验证，这些鱼肉的外观和质感都与海洋中的鲑鱼无异，其生长激素水平也正常。那么它的味道如何呢？A/F 蛋白质公司最近在加拿大最古老的饭店之一——石屋饭店（The Stone House）主办了一场宴会，特别推出了他们的转基因鲑鱼和鳟鱼。除了政府官员，在座的还有几位在加拿大数一数二的厨师，他们都

品尝了用这种鱼烹制的各类菜肴。结果如何？厨师们宣布“渔优”牌鳟鱼和鲑鱼非常美味，与海洋捕捞的最上等的鱼绝无二致。

但这些鉴定好像并不能说服“纯食物运动”（Pure Food Campaign）的成员们，这是一个由资深生物技术评论家里夫金德（Jeremy Rifkind）组织的团体联盟。就像欧洲其他团体一样，他们认为只要是用基因方式改造过的，无论是什么食物产品，都必须添加标注以便消费者在购买前能考虑到这些因素。A/F 蛋白质公司的管理层也完全同意这点。恩蒂斯表示，无论是否被要求这么做，他都准备在产品上进行标注。他确信，相比价格较昂贵的海洋捕捞的鱼，他的产品会令消费者更称心如意。恩蒂斯希望 2000 年该鱼能达到美国和加拿大的法定要求并能于 2001 年前上市。对价格变化不敏感的消费者也可能会发现转基因鲑鱼的价格大幅度下降了，可能比牛肉还要便宜。

一旦对转基因鱼有更多了解，至少一些坚定的环境保护论者会被说服。这些鱼将被养殖在内陆的养殖池中，与传统的近海养殖设施相比，这将大大降低人工养殖对海岸线环境的危害。近海养殖会产生极为有害的污水（主要是因为大量的鱼类排泄物被集中在很小的空间内），这些污水将严重危害周围浅海水域的微生物区系。此外，近海养殖设施减少后，人们还能利用风光优美的海岸线实现商业开发。

A/F 蛋白质公司可以通过基因工程获得又大又便宜的水生物种，对“渔优”牌鲑鱼以及公司的其他水产品最大的反对意见是什么呢？怀疑论者指出，在农业缓慢发展的数千年历史中，人类已经辛辛苦苦积累了大量关于植物育种的知识。但从人类开始捕鱼的几千年来，我们从未对任何鱼类进行过遗传改良。他们担心，转基因鲑鱼、鳟鱼、虾或者其他转基因物种不可避免地会逃逸到天然野生

环境中，这将引发一场生态浩劫。例如，环保基金会的戈德堡（Rebecca Goldberg）担心，“渔优”牌鲑鱼比其普通同类更具竞争力，数代之后就能取代后者在生态系统中的位置。要想完全消除人们的这些忧虑是不可能的。

无论转基因鲑鱼等产品对消费者和环境的潜在利益如何，一场关于是否该许可生产它们的政治论战如箭在弦。全球对英国“疯牛病”（一种动物脑部疾病）的恐慌确已造成人们难以消除的忧虑，新闻界的添油加醋更是加剧了人们的忧虑。实际上因此病而死亡的不到20人，这个数目比美国每个周末因车祸而死亡的人数还少。恩蒂斯说自己曾白白浪费了一个小时试图令一名不断盘问安全问题的英国小报记者搞清楚这件事，但最后报纸的头条居然成了“基因公司否认与疯鳟鱼病有关”，而所谓“疯鳟鱼病”根本就是子虚乌有。

最终，转基因鱼在未来的应用尚需政治上的裁定。加拿大政府和众多渔民都支持转基因鱼的销售，A/F蛋白质公司的产品前景一片光明。而在美国，政府则较谨慎，渔民们也不是迫切需要此产品。这种情况在欧洲更为常见。美国政治论战的主战场目前在缅因州。政府官员安格斯·金（Angus King）不顾来自环境保护论者的批评，不遗余力地为该州正处在萌芽阶段的水产业作辩护。环境保护论者们认为，人工创造的鲑鱼若逃逸到野生环境中并与一些尚存的自然鲑鱼交配，在缅因州的河道中产卵，将破坏其遗传完整性。然而，A/F蛋白质公司的科学家们却很有信心。萨特林（Arnie Sutterlin）负责管理该公司在加拿大的鱼类孵卵所，他提醒人们，没有消费者知道自己在吃的鸡其实是一种经过高度人工选育的亚洲原鸡的后代。他确信，如果这种鱼安全且物美价廉，全世界都会趋之若鹜。

药用激素

给母牛注射基因工程牛生长激素可以增加牛奶产量，关于该问题的论战已长达 10 年，足见要消除消费者对非同寻常的产品变革的忧虑有多么困难。牛奶场工人们数百年来一直为了提高牛奶产量而奋斗。在达尔文给出科学解释之前，人们早就形成了惯例——选择产奶最多的母牛来生育下一代小牛。20 世纪 50 年代一个显著进步就是，牛奶场工人开始用评选获奖公牛的精子进行人工授精，但即便是这些产品，在牛生长激素面前也黯然失色。

激素作为药物的历史可以上溯到 1927 年胰岛素的发现，但几十年来，胰岛素的纯化方法非常简陋，使用成本也很高。20 世纪 70 年代基因工程出现了，使我们能获得的任何动物蛋白的量之大达到了前所未有的程度。该领域出现的契机是 60 年代末的一个发现：许多细菌通过产生一些能以化学方式剪切外来 DNA 的酶来帮助其防御攻击它们的其他细菌。这些防御者的酶会在特定识别位点（一段可位于任何位置的长短为 4 到 8 个碱基不等的短序列）剪切 DNA，这些特定识别位点在其他生物中可能会出现很多次，但防御者自身基因组中并没有。这些限制性核酸内切酶的发现是现代生物学最重要的进展之一。随着科学家们发现的内切酶越来越多，人们就能建立起专化的 DNA 剪切工具编目。组合这些工具，科学家们就能以不同方式剪切 DNA 得到不同长度的序列。如果他们想要将目的基因找出并剪下再行大量复制的话，这些工具就能为他们提供高效的手段。

从事乳品业的人们马上就开始揣测，如果给母牛更高剂量的牛生长激素，它们是不是能产出更多牛奶呢？因为来自一些物种的生长激素基因已被分离，要克隆牛生长激素，在细菌中大量生产以及研究它在母牛身上的效用也非常简单。难点在于要向美国食品及药物管理

局（FDA）确保它在使用上的安全性，这个过程要用10年时间。FDA于1993年11月5日批准了“Posilac”牌基因工程牛生长激素（BST）。该许可意味着使用BST来提高奶产量已通过了专家组审查，并被认为对母牛、乳品消费者以及环境而言是安全的。一年之内，在美国1000万头母牛中，有超过100万头会被注射BST。至1997年，这个数字被提升到200万头以上。虽然人们对注射BST具体能提高每头奶牛多少奶产量仍看法不一，但即使是最保守的估计也超出了15%。

Posilac还没上市之前，一批人就创办了前面提到过的“纯食物运动”来与之对抗。最初的焦点集中在它对人类的安全性，但这在公众中反应寥寥。BST并不能从牛奶中检测出，即便存在，其微小的量在人的消化道中也被破坏殆尽。BST和胰岛素一样，只有直接注射进血液才会发生效用。前卫生局局长库普（Everret Koop）言辞铿锵地断言，这种牛奶是安全的。然而，BST对母牛的影响却没有那么温和，注射了BST的母牛患乳腺炎（一种侵染乳房的传染病）的可能性比较大，一些动物福利积极分子为此愤愤不平。乳腺炎是奶牛的一种常见疾病，也是一百年来人们为了最大限度地提高奶产量所产生的恶果。BST也许对这个为时甚久的疾病有些许影响，但并没有使这个疾病恶化。

引起公众巨大反应的问题是，那些用得起BST的农业综合企业会对可能没必要用这种药的小业主带来更多的经济压力。位于佛蒙特州的著名冰淇淋生产商本和杰里公司在其冰淇淋包装上加了一句广告语“拯救家族农场——不含BGH（牛生长激素）”。1993年8月，国会暂时禁止了该激素的销售，这可算是消费者积极分子取得的巨大成功，但这项禁令在孟山都公司获得FDA许可后就被撤销了。从根本上讲，广泛使用BST的最大受益者就是环境。如果BST可以让农民

们用较少的母牛得到较大的奶产量，全国的乳畜群往大气中散放的沼气就会变少，它们的粪便对河流的污染也能减少。

早先使用基因工程激素来治疗人类疾病并不曾像在母牛中使用BST一样引起公众的大声疾呼。这也许是因为这些激素是用于治疗那些已无药可医的儿童的。20世纪60～70年代期间，几千名急需人类生长激素的原发性生长激素缺乏症儿童就是靠着那些来自人尸体的生长激素，才能避免一生都笼罩在极度矮小（成年身高不超过一个4岁儿童）的阴影之中。生长激素——病人自身经常供给不足——提取自脑垂体，纯化后注射入病人体内。1985年发生了几起由传染自脑下垂体的病毒引起的致命脑部疾病（克罗伊茨费尔特-雅各布病）后，FDA才明令禁止使用来自尸体的生长激素。

幸运的是，同年10月，全球知名生物技术公司之一的美国基因技术公司（Genetech）获得了FDA的许可，将一种基因工程人类生长激素推向市场。病人们不再依赖尸体的脑下垂体了。这种称为Protropin的新药仅是第二个被许可的基因工程药物。该药物是通过克隆人类生长激素的基因并将其插入大肠杆菌的一个弱化菌株中而制造出来的。基因技术公司将这种细菌置于巨型发酵罐中发酵，随后从肉汤培养基中纯化此激素（化学结构与天然形成的激素一致），最后制成一种可安全注射到儿童体内的化合物。一些病童还是出现了副作用（包括糖尿病及甲状腺功能减退），因为他们的身体对被其认为是外来蛋白质的物质产生了免疫应答。目前，Protropin及其他一些公司生产的同类人造生长激素已被广泛用于治疗身材矮小。

近10年来，由于有更多的人听说了生长激素，许多父母要求对并未患有生长激素缺乏症的孩子使用该药物。越来越多的研究表明，经常给某些儿童注射人类生长激素会适当增加他们的成年身

高。但是谁看上去就注定会是成人中最为矮小的那些呢？用该药物治疗身材矮小的需求引发了一些伦理问题，这些问题也许可以看作是未来基因治疗领域类似争论的前兆。一个人要多矮才算是身材矮小而有必要接受治疗呢？谁能判定这个问题？想用人类生长激素来增加身高并愿意为此支付高额费用的人是否就有权使用该药物？医学上（尤其是基因治疗方面）的进展模糊了病人治疗疾病和健康人提升能力之间的界线。

动物工厂

比起食用转基因动物的肉或者饮用使用了基因工程药物的奶牛所产牛奶的顾虑来，公众好像更倾向于利用转基因动物生产贵重药物，杰拉蒂（Jim Geraghty）以知情人的身份如是说。杰拉蒂长期担任健赞转基因公司的总裁，该公司正在尝试以转基因山羊作为活体工厂来掀起制药业革命。目前市场上虽没有此种药物，但指日可待。

健赞公司运营着一家未来工厂：它用几百头自新西兰进口的纯种山羊取代了计算机编程机器人。从1990年起，健赞公司的科学家们已在马萨诸塞州中部某农场中创造出基因组中携带有人类基因的山羊，而这些基因的数量还在增长。他们利用这些动物作为构建转基因品系的基础，构建过程共耗时约18个月。在每个项目中，科学家们都采用了相同的基本方法。他们从一个克隆的β-酪蛋白基因开始，该基因能编码山羊奶中含量最高的蛋白质，他们将感兴趣的人类基因与该基因融合。随后，他们用最好品质的注射针将这个DNA构建物插入山羊的早期胚胎中。在将这个目的基因显微注射入胚胎后，科学家们将胚胎移植入代孕“母亲”的子宫中进行为期5个月的孕育。等到代孕母亲分娩后，还需要8个月的时间让这些小羊羔成

熟并具备怀孕能力。当这些转基因山羊产羔后，它们就能生产出带有外来蛋白质的羊奶了。建造砖泥结构的发酵设施来生产稀有的蛋白质一般需要 18 个月。但仅用一群山羊就能建一家工厂，实在是太便宜了。一旦这些专用转基因羊群被创造出来，只需 30 头山羊每年就能生产出 100 千克蛋白质——这同一家大型工厂的产量差不多。

健赞公司在山羊工厂中制造出的第一个蛋白质是抗凝血酶-Ⅲ（AT-Ⅲ）——一种能令血液变稀薄的蛋白质，在抗血栓（血栓会导致心脏病和中风）方面具有极大的潜在价值。1994 年 2 月前，分子生物学家就成功地开发出转基因山羊，从每升山羊奶中得到了 7 克抗凝血酶-Ⅲ。健赞公司目前在与制药公司的十多个合作项目中（如生产骨生长因子，以结肠癌细胞为靶标的单克隆抗体，常用试剂碱性磷酸酶，以及一些确定的蛋白质抗癌制剂等）使用了同一策略。健赞公司认为，他们仅需传统细胞培养方法 1% 的成本就能生产出稀有蛋白质。将山羊转化成产生珍贵蛋白质的生物反应器通常都是始于一些基础研究。科学家们在小鼠身上整合转基因的经验最为丰富，而上述研究的内容就是先检测小鼠能否生产出这些蛋白质。第一批转基因鼠就像是试验工场一样。如果人们能从它们身上得到目的基因产物，就证明在更大的动物身上能按比例提高产量，生产出更多目的基因产物。没有一个人类基因对该系统而言太大或者太复杂。罗斯林研究所是克隆绵羊多莉的研究机构（参见第 23 章），也是创造产蛋白家畜的先驱者，其商业伙伴——爱丁堡的药用蛋白质有限公司（Pharmaceutical Proteins Limited，PPL）于 1994 年宣布，他们与西雅图 Zymogenetics 有限公司的科学家合作创造出一种小鼠，其乳汁中带有纤维蛋白原（凝血级联反应中的关键蛋白质）。纤维蛋白原由 3 个不同基因编码的 6 个互连蛋白质链构成。一个纤维蛋白原的质量

与34万个氢原子相当。位于加州的两家生物技术公司——细胞基因系统工程公司（Cell Genesys）以及GenPharm国际公司更是技高一筹，他们创造出能生产人类单克隆抗体的小鼠，为我们抗击癌症提供了一批重要的新武器。科学家们已经找到了编码弗林蛋白酶（该酶执行的是蛋白质制造中的最后一步，即转录后修饰，如加糖修饰）的一些基因，并且成功地将它们插入到山羊的胚胎中。这些基因在山羊体内表达后将提高山羊奶中该蛋白质的含量。

多莉羊出世之后，人们在克隆哺乳动物方面取得了令人惊叹的进展，其中之一就是健赞公司近期宣布的3头山羊的诞生。它们都是同一转基因山羊胚胎的克隆，并且每一头都含有编码抗凝血酶-Ⅲ的人类基因。人们从已知带有人类抗凝血酶-Ⅲ基因的雌性山羊胚胎中取出细胞，并将每个细胞的细胞核分别转移到一个摘除细胞核的山羊卵细胞中，从而完成了这项工作。卵细胞随后被移入已具备怀孕所需激素的代孕母山羊体内。在置入38头代孕山羊体内的112个胚胎中，有3头克隆羊被成功产下。这个概率也许看上去低了些，但还是表明我们在利用动物作为生物反应器的效能上取得了一定进步（多莉羊是277次尝试中唯一成功的一次）。通过克隆一个雌性胚胎，研究者们自然得到雌性后代，所以每一个都能生产出含有人类抗凝血酶-Ⅲ的乳汁。健赞公司的首席执行官莱尔曼（Sandra Nusinoff Lehrman）估计，欧洲每年要花费2亿多美元去购买抗凝血酶-Ⅲ。

2000年3月，曾协助参与克隆多莉羊的药用蛋白质有限公司宣布，他们已经生产出了世界上第一窝克隆猪。人们为了培育出一种带有人类基因从而其肾脏移植到人体内将不再产生排斥反应的猪（参见第16章），已经付出了大量的努力，而现在已经完成了至关重要的一步。

然而，这些进展却遭到了一些抗议。多莉诞生之前，世界上最著名的农场动物是欧洲第一头转基因山羊——赫尔曼（Herman）。它是1990年由荷兰一家名叫“Pharming”的公司创造出来的。在1997年召开的一次科学会议上，公司的一名负责人贝纳姆（George Van Beynum）将美国民众对这些动物的积极反响与自己国家民众的极大不安进行了比较。荷兰法律规定，创造转基因动物就是犯罪，除非能事先得到农业管理局的许可，但迫于政治压力这个许可几乎不可能获准。由于动物权益保护组织的压力，丹麦、瑞典、德国以及奥地利等国也可能会制定类似的法律，这将使得这些国家的科学家在该领域举步维艰。

在美国，有一项进展激起了动物保护组织的公愤，那就是允许为转基因动物申请专利。史上最著名的专利之一是“哈佛鼠”专利，这种转基因动物由著名遗传学家莱德（Philip Leder）的实验室创造，其基因组中携带有一个存在变异的人类基因，这使其非常容易罹患乳腺癌。虽然美国专利局几十年来已经给一些近亲品系的植物和动物发放了专利，但1987年授予携带人类基因的工程鼠专利却令一些人支配其他物种的傲慢情绪空前膨胀。20世纪90年代中期，欧洲一些对遗传学持怀疑态度的团体差点就赢得了一场针对欧洲专利提案斗争的胜利——这原本可能会令通过操纵DNA获得新产品的知识产权保护变得难上加难。倘使他们胜利了，也将是一场付出惨痛代价取得的胜利，因为在那些国家中，生物技术的发展前途将因此受到极大的阻挠。

小　　鼠

既然我们已经讨论到了基因改造动物对人类福利的影响，要怪我一时疏忽，忘记就小鼠（*Mus musculus*）值得称道的表现说上几句

了。它们身材很小，身体健壮，照看方便且价格低廉，在很多方面与人类十分相似。科学家们已经用了几十年时间对它们从基因到求偶期表现等各个方面进行研究。我们已十分了解小鼠，强大的分子生物学新工具又让我们对它们有了更透彻的认识。当人类基因组计划——由多方投资的为构成人类蓝图的30亿个DNA碱基对测序所作的努力——于1990年启动时，策划者们明白，他们必须先做一些等效并行的工作，即去了解其他生物的遗传图谱及其精细结构。于是，他们选择了小鼠。目前，小鼠遗传图谱的精细程度在高等生物中仅次于人类图谱。

尽管人类和小鼠要回溯5000万年以上才能从进化树上找到它们共同的祖先，但比较而言，人类跟小鼠算是堂兄弟。人类跟小鼠间的相似点远比两者基因上的差异要多。这是因为自然界一旦有了一种解决细胞生理机能中关键问题的有效方法，它就会在新物种中重新沿用该方法。无数年来，DNA上的变化微乎其微，而且它们的影响也并不确定。换言之，它们并未真正改变所编码的蛋白质的功能。在两个有较大差异的物种之间，蛋白质的差异并不比两辆价位近似、用同种引擎但以不同商标生产销售的轿车所表现的差异来得大。

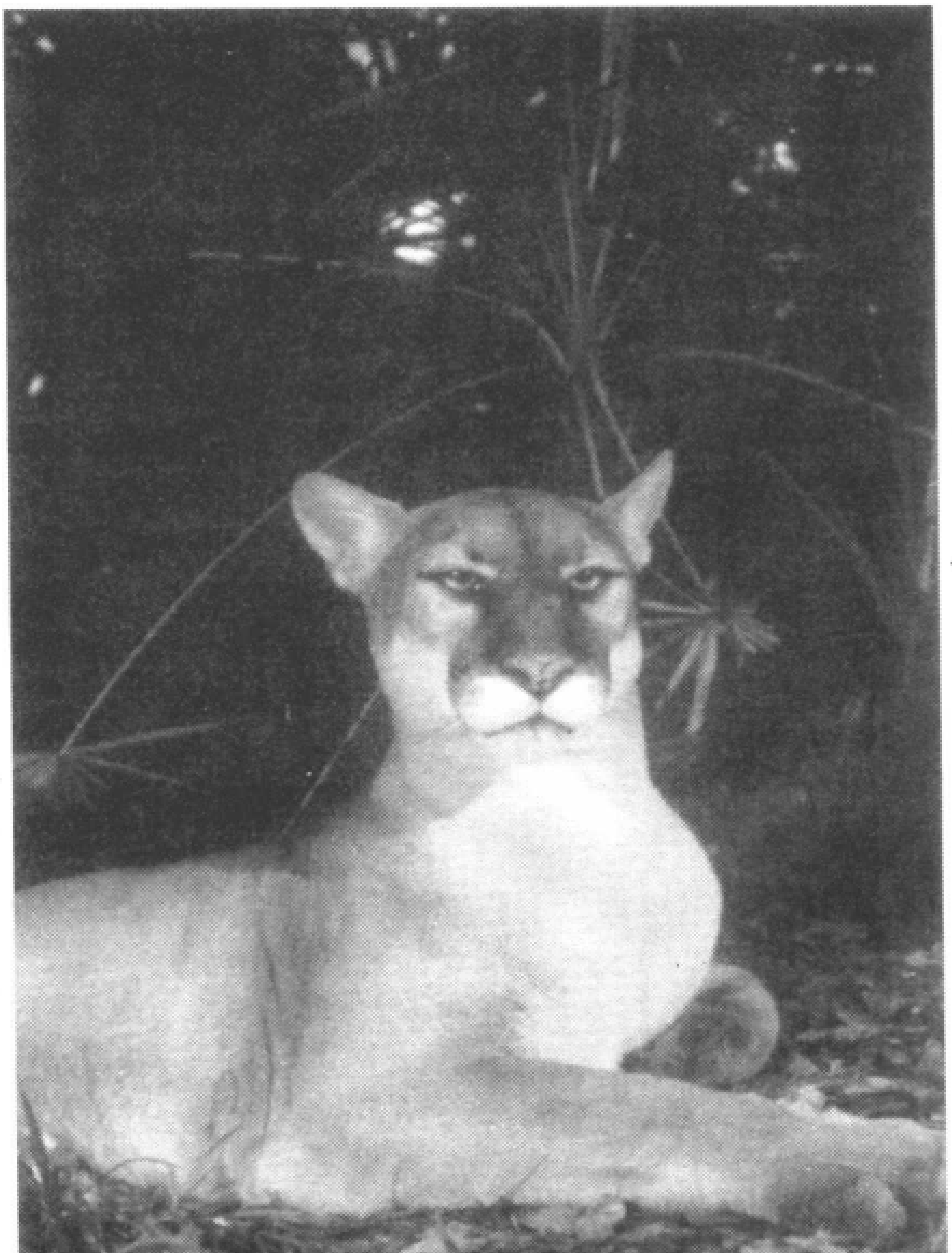
虽然目前为止我们只知道人类和小鼠基因组DNA中的一小部分序列，但我们相信，它们的编码序列中约有80%的碱基对是一致的。许多研究表明，人类基因在染色体上的排列顺序与小鼠相比也非常接近。这些年来，科学家们已比较了这两种生物的基因位置并得出了诸如“小鼠16号染色体与人类21号染色体共有许多基因且这些基因以相同顺序排列”的结论。

全球有几百个实验室正热火朝天地绘制人类和小鼠的基因图谱，每天都有新的数据通过万维网（World Wide Web）涌入公共数据

库。当科学家发现一个未知功能的基因时，他们首先会问的问题就是在其他物种中是否存在一个结构上有可比性的基因。第一步就是去小鼠基因组数据库中进行计算机搜索。如果发现小鼠拥有一个可比基因，人类遗传学家就会认为这两个基因都与一些基本的生化功能有关。通常，人类遗传学家可能会发现有许多原本艰巨的工作都是现成的。如果小鼠遗传学家已经阐明了某个基因，那么人类中的可比基因很可能也具有相同作用。

借助一种称为“定点突变”的强大工具，研究者们可以有目的地破坏小鼠胚胎中的特定基因以建立人类疾病的模型。如今，这些“基因剔除”小鼠正用于探讨从乳腺癌到阿尔茨海默病等疾病的病因。在第一批基因剔除小鼠中，有一只就是模拟泰-萨病而设计的，该病是一种常见于儿童的致命脑部疾病，是由于一个编码己糖胺酶 A（一般在诸如溶酶体等细胞结构中清除无用分子）的基因突变所致。1994 年，NIH 中的国立糖尿病及消化、肾脏疾病研究所研究员普罗亚（Richard Proia）破坏了小鼠胚胎中的可比基因，果然发现小鼠的溶酶体发生异常，这使它们成为了研究无用分子在脑中积累方式的实用模型。然而，出乎意料的是，这些小鼠相对来说却比较健康。其他一些工程鼠的例子包括：人为构建的缺乏一个对胎盘健康至关重要的基因的小鼠（它们能存活的关键在于一些健康细胞被转入了胚胎来挽救这个坏胎盘）、缺乏编码与髓磷脂（起分隔神经的作用）结构相关蛋白质的基因的小鼠、为多发性硬化症提供模型的小鼠、缺乏一份亨廷顿病基因鼠类等同物的小鼠（它们脑中与人类患者相同部位的细胞数也出现减少），以及缺少 p16 基因的小鼠（这种小鼠易患癌症）。在一项实验中，13 只小鼠中有 1 只在长到 26 周时自然发生癌症。阿尔茨海默病基因剔除小鼠是通过删除一个称为早老素-1（presenilin-1）的

编码基因，并往小鼠胚胎中插入一个人类同源基因的变体（能导致这种疾病的某种罕见的遗传形式）所获得的。一些医学科学家们正在研究开发其他模拟阿尔茨海默病的小鼠。正是这些动物令目前的研究达到了20世纪80年代不可企及的水平。所以，下回你在地下室见到老鼠并想操起家伙打它们的时候，可要三思而后行啊。这些狡诈的小家伙的同类也许正在为拯救你的生命而工作着呢!



佛罗里达黑豹因高度近亲繁殖而濒临灭绝，人们引入了能与之交配的近亲种——得克萨斯美洲豹，才拯救了它们。［照片©理查森（Larry W. Richardson）］

15. 濒危物种 新基因抗击物种灭绝

没有人知道地球上到底有多少物种。哈佛大学著名的生物学家E·O·威尔逊（E. O. Wilson）是世界上最有资格对此作出估计的人之一。他推测这个数字在1000万到1亿之间。然而用他的话说："我们甚至不知道最接近的数量级。"目前，威尔逊和其他一些专攻于此的生物学家估计，人类已知的物种约为1400万个。因此，据这些世界上最杰出的生物学家估算，人类不过对全世界1%～10%的现有物种情况有个模糊的认识，而对大部分物种完全不了解。

为什么会这样呢？有两个原因：一是许多物种在大多数人想象不到的地方繁衍生息，比如土壤、深海以及森林林冠——尤其是正在急剧缩减的热带雨林的林冠。作为一种生物，人类是庞大的，我们考虑得较多的也是那些经常同我们打交道的其他大型物种，比如农场动物、花园植物、在屋子周围飞来飞去鸣啭着的小鸟，以及我们捕到的鱼。这些只占所有生物的很小一部分。热衷于观察动植物的业余自然爱好者能鉴别出的物种也许不超过1000个。大多数物种——无论

它们的准确数量是多少——都非常之小。在1400万个已知物种中，一半以上是昆虫、蜘蛛、蜈蚣或者其他具有节外骨骼的同类生物——一个不太受人类欢迎的群体。数量上仅次于它们的是显花植物。在我们未曾知晓的90%～99%的物种中，绝大部分是微生物，其中大多数是我们看不见的丰富多样的细菌。

它们很重要吗？是的，毫无疑问。地球上众多的生命循环都要依靠它们。没有昆虫为显花植物传粉，大多数显花植物会很快灭绝。细菌和其他土壤生物是大自然的再生者，它们将较大物种的尸体分解，重新组成了不断被磨蚀掉的表层土壤。若没有它们，就会导致大规模的饥荒。更具讽刺意味的是，我们正是从少数几个我们极为了解的细菌中开发出许多抗生素来抗击其他细菌所引起的致命感染。

我们有充分的理由认为，随着不断增长的人口侵蚀着热带雨林并对各种水域造成污染，每年有几千甚至可能几万个物种被人类毁掉。推出这个结论的逻辑很简单。举个例子，几乎每次对热带雨林的细心勘查都能发现新物种。对大多数昆虫而言，这些是它们千万年来在极端复杂的环境下为自己争取到的一小块生态位。一种新发现的昆虫通常只能在一个特定树种的特定部位生存，因为这就是它们能找到食物来源的生态位。为了养活更多的人类家庭而破坏这些树木来开垦牧场，那些靠特定树木生存的物种就会逐渐消失。

由于尽职的野外生物学家和优秀的业余自然爱好者会发现昆虫，所以他们将继续扩充昆虫名录。有些较小的物种对人类自身的生存有多重要，我们还一无所知，并很有可能一直无知下去。我们已知约1000种病毒和5000种细菌，这些大概只占实际多样性的1%还不到。它们中有许多可能寄生在昆虫的内脏中，而这些昆虫在第三世界国家的农民为了养家糊口而砍伐特有树种时，就随之消失了。这

些病毒和细菌甚至在被人类认知之前就已灭绝。

我们能为拯救这些濒危物种做些什么呢？最好的方式当然是不要任由它们灭绝，而最可靠的途径就是建立大型保护区，让大型物种有足够宽广的地域能为自己的生存而奋斗。世界知名的野外生物学家沙勒（George Schaller）在这方面已取得了前所未有的成功。在游说政府采取措施保护生态环境的多次经历中，沙勒最大的成功是在中国取得的。中国政府最近决定对内蒙古一个差不多有半个美国东部那么大的地域进行保护，使之免于遭受人类发展的破坏。但是，很多大型物种近来已经灭绝了，还有更多的在进化危机的边缘徘徊。对它们来说，分子遗传学和生殖生物学可能是唯一的救兵。

为斯皮克氏金刚鹦鹉确定性别

在大型动物中，究竟哪一种是最濒危的？也许是斯皮克氏金刚鹦鹉（*Cyanopsitta spixii*）。这种亮蓝色、像鹦鹉一样的鸟类，原产于巴西。1995 年初，地球上仅有 32 只，大部分是珍奇鸟类爱好者的收藏品，已知只有一只为野生种。斯皮克氏金刚鹦鹉为两性同态，也就是说，雌鸟和雄鸟看上去十分相似。自然保护工作者抱着将这个物种从灭绝边缘拯救回来的愿望，想为那只最后的野生鸟提供一个配偶，但他们不知道它到底是雌性还是雄性。近距离观察过这只野生鸟行为的鸟类学家认为它是雄性，但不十分确定。因为这是该物种中仅存的一只在野外长大的成员，自然保护工作者极不愿意冒着伤害它的危险将其抓获来鉴定性别。分子生物学家提供了一种解决办法。

为了回答这个问题，牛津大学动物学系的格里菲思（Richard Griffiths）和蒂瓦里（Bella Tiwari）提出了一种以微量 DNA（可从换下

的羽毛顶端部分提取）来鉴定鸟类性别的分子方法。与人类相反，鸟类中是雌性具有不同的性染色体。人类女性具有两条 X 染色体而男性为一条 X 染色体和一条 Y 染色体。雌鸟有一条 W 染色体和一条 Z 染色体而雄鸟为两条 Z 染色体。1993 年，格里菲思和蒂瓦里分离了一个高度保守的基因（称为 C-W 基因），该基因几乎在所有鸟类的 W 染色体上都能找到，只有一个类群除外。他们还找到了第二个关系密切的鸟类基因——位于常染色体上的 C-2 基因。

他们必须在金刚鹦鹉身上对 C-W 基因的特性开展更多研究，以建立一种可以确定最后的野生斯皮克氏金刚鹦鹉性别的 DNA 测试方法。为了帮助他们，一家名叫 Stratagene 的公司利用来自斯皮克氏金刚鹦鹉的近亲——非濒危的紫蓝金刚鹦鹉的 DNA，构建了一个基因组文库。基因组文库只不过是一些菌落的集合，每个菌落都包含一个生物全套基因中一小部分被切碎的 DNA。这些菌落就像一个个上了锁的小书架，在研究者使用信息之前保护着它们。与普通图书馆不同的是，基因组文库中的“书”没有卡片目录。幸运的是，分子生物学家们有办法能快速浏览该文库并找到想要的“书”（基因）。

格里菲思和蒂瓦里用鸡的 C-W 基因作为探针去寻找它们在紫蓝金刚鹦鹉 DNA 中的对等基因。然后，他们扩增了一段来自斯皮克氏金刚鹦鹉的 C-W 和 C-2 基因的 DNA 序列（104 个碱基对长）。这些序列间只有几个核苷酸的差异，但足以区分它们。C-W 基因中包含一个酶切位点，能被一个特殊的酶直接切成两个不同长度的片段，而 Z 染色体上却没有可比较的序列。由于雌性和雄性斯皮克氏金刚鹦鹉都有两份 C-2 基因拷贝，W 染色体和 Z 染色体上并没有 C-2 基因，所以其表达与性别无关。只有雌鸟才会有 C-W 基因的 DNA，而雄鸟由于没有 W 染色体所以并无 C-W 基因存在的迹象。

野外生物学家花了两年时间才收集到那只野生斯皮克氏金刚鹦鹉换下的3片羽毛。格里菲思和蒂瓦里从一片来之不易的羽毛顶端提取出了DNA，并将其与来自5只已知性别的家养斯皮克氏金刚鹦鹉的DNA进行比较。对已知雄鸟的所有测试结果都只有单一的DNA条带，对野生鸟进行的测试也是同样的结果——它是雄性。

自然保护工作者们耗费5年训练一只被捕获的雌性斯皮克氏金刚鹦鹉在野外生存，教导它如何寻觅和习惯吃天然食物，希望能有所成效。1995年末，他们将这只雌鹦鹉放到了丛林中，那里离可能成为它配偶的雄斯皮克氏金刚鹦鹉不到100码。我希望这个故事能有一个圆满的结局，但事与愿违。不到一周时间，这只雌鹦鹉就不见了，只能认定其已死亡。所幸有一个鼓舞人心的进展，当地的人们被这项拯救行动所打动，他们一改数十年来破坏斯皮克氏金刚鹦鹉栖息地的恶习，开始同自然保护工作者们一起工作。由于实行了人工繁殖计划，现在有39只甚至更多的斯皮克氏金刚鹦鹉将要被放归野外。

动物园中的DNA测试

世界上许多的动物园现在都请求分子遗传学家帮他们重新评估繁育计划来保护濒危物种。有时候这会带来一些令人意外的发现，也会引发激烈的论战。为什么？因为得到建群种源既困难又昂贵，而且如果一个动物园购买一种动物后不久却发现它和原先认为的不一样，那么就不能用它来繁育了。1995年，亚特兰大动物园园长特里·梅普尔斯（Terry Maples）博士，中止了一对珍贵的苏门答腊虎的繁育计划，因为测试表明他购买的可能是苏门答腊虎同非濒危的孟加拉虎的野生杂交后代。在1995年美国科学促进会（American Association for the Advancement of Science）年会上，梅普尔斯指出，苏门答腊虎

已经被孟加拉虎的基因“污染”了。那么这种交配会得到什么样的后代呢？根据进化生物学家们的标准，如果苏门答腊虎和孟加拉虎自由地（即使很少发生）在野外繁殖，它们就是同一物种的成员。梅普斯博士为什么要中止这项繁育计划呢？谁又能对定义物种的界线以及一个值得保护的亚种（或者地方变种）的构成给出定论呢？

印度是正在减少的亚洲狮和西伯利亚虎的原产地。人们对印度次大陆的最后350头亚洲狮（大部分生活在印度古吉拉特的吉尔国家公园）中的28头进行了DNA分析，近期传来了好消息：种群显示出充足的遗传多样性使它们有机会继续生存下去。而对两头野生印度虎作DNA分析的结果却不容乐观。研究者发现它们所携带的基因变异只在西伯利亚虎中才有，这就意味着这两个“物种”现已在野外交配了。由于西伯利亚虎较多，数代之后，野生印度虎很可能被一种更接近于西伯利亚虎的变型所替代，几十年后，就再也没有印度虎存在了。

在印度尼西亚两个一度仅隔50英里海洋的大岛——苏门答腊岛和婆罗洲上的森林中，生活着约1万只猩猩。在马来西亚，“猩猩”这个词是“森林之人”的意思，这是数千年来人与猩猩亲密接触的反映。直到一个世纪前，印度尼西亚人一直都将这些猿猴视为原始人类的亲戚，这种民间说法很容易理解，尤其是对那些长期观察猩猩的人来说更是如此。它们并不止是外形与我们颇为相似，还有一些行为举止同我们很像。猩猩也很聪明，比如它们具备学习初步手语的能力。灵长类动物学家们宣称他们已经教会了一只猩猩执行一些复杂的任务，如开锁、划船以及做薄煎饼等等。

20年前，出于对不断增长的人口持续破坏动物栖息地的担忧，印度尼西亚政府和美国动物园联盟设立了紧急繁殖项目。当时，人们认

为婆罗洲与苏门答腊岛的猩猩间的区别微不足道，至多也就被认为是两个亚种，所以强制杂交也能被接受。这在很大程度上是由于人们认为这两个岛在不到10万年（大概只有2万年）前是同一个大岛。保护动物学家推测没有足够的时间让它们进化出很多截然不同的遗传差异。此外，人类在岛之间转运小猩猩——通常被作为宠物——的历史已有几百年了，表明这两类猩猩直到最近仍能继续交配。

在美国，目前有约80只苏门答腊猩猩和婆罗洲猩猩的后代。它们已绝育或受长期的生育控制。对两个岛的猩猩的DNA比较分析显示，它们在遗传水平上的差异远比基于体格和行为不同所得到的差异要大得多。富有经验的观察者能够指出某只成年雄猩猩属于哪个岛，但没人能够准确指出成年雌猩猩的来历。婆罗洲的雄猩猩脸比较圆，毛色更黑，而苏门答腊岛的雄猩猩毛较红并更卷曲一些。从遗传学角度看，它们之间的差异非常显著。在一个亚种中，2号染色体（在每个物种中，染色体的顺序都是按照长度排列的，最长的被指定为1号）的一部分可以转化成另一种的可比形式。染色体倒位现象（染色体上一大块DNA断裂出，翻转后与剩余的染色体重新连接起来）比较常见。检测亲缘关系密切的物种间染色体在数目和形态上的差异——因为它们能在显微镜下被辨别——是最早用来寻找进化分歧度的方法之一。在染色体水平上，两个猩猩亚种之间的差异比虎与狮之间的差异还要大。研究者对一些关键蛋白质进行细致研究后发现，它们的氨基酸序列具有显著差异。这些事实让许多科学家坚持认为，这些猩猩属于两个截然不同的物种。

通过对来自这两类猩猩的线粒体DNA样本进行悉心比较，科学家们得出结论，序列上的差异之大足以表明它们至少在2万年前（还有可能是几十万年前）就开始分化了。如果正确的话，表明早在两

个岛被海洋分隔之前，两类猩猩间就已经存在生殖隔离了。这就意味着必然有其他外力在发挥作用，如果真是如此，这将是支持它们为两个不同物种的有力论据。但人们的观点并未完全统一，加拿大大不列颠哥伦比亚省的西蒙·弗雷泽大学遗传学家缪尔（Cam Muir）博士对5个猩猩基因的精确核苷酸序列进行研究后认为，两类猩猩的亲缘关系非常近，不能将它们分为两个物种。

我们所面对的状况非常奇怪。过去30年来，我们认为苏门答腊岛和婆罗洲上的猩猩之间的差异并不比日本人和瑞典人之间的差别大。当意识到它们正处于灭绝边缘时，动物园就让出生于不同岛上的猩猩的后裔交配。而现在根据DNA研究，一些动物学家觉得他们创造出的是一个杂交种——即使自然界中真有该物种存在，也从来没有捕获过，而且该物种也应该没有生殖能力。一些科学家认为这是“灵长类种族主义”的一种形式，这不禁让人想起了19世纪的成见，当时还创建出了一种认为北欧人最高贵的人种学。至少，这些不育猩猩是人们为了防止其灭绝所作努力的奇异结果。

事实上，并没有确定的方法可以说清两个亲缘关系很近的变种属于一个还是两个物种。在野外，关键标准在于生殖行为。这个动物会与哪一个动物交配？即便在这点上，边界也很模糊。这要视情况而定，动物几乎总是与它自己的同类动物交配，也有可能会有些偏离而与亲缘关系很近的物种交配（就像印度虎事例一样）。我们对猩猩的DNA知之甚少，肯定远少于我们对其身体和行为的了解。我们一定要谨慎一点，不要过分高估DNA差异的重要性，也许某一天，我们会发现它并没我们现在所认为的那么有意义。人们想知道的是，住在华盛顿国家动物园的33岁的杂交猩猩阿杰赫（Atjeh）是不是有朝一日能要回它被手术切除的输精管。

拯救佛罗里达黑豹

佛罗里达黑豹（P. concolor coryi）也许是世界上最濒危的猫科亚种。由于被它们唯一的天敌——人类所包围，到 1967 年这种灰色的大型猫科动物仅在南佛罗里达州的大柏树国家自然保护区还存有 30 头，它们正在灭绝的悬崖边摇摇欲坠。许多世代以来，几乎所有的幼兽都已经是遗传上的近亲（往往是同胞兄弟姐妹）彼此交配产下的后代。任何为其中一头检查过身体的兽医都发现这种近亲繁殖导致的恶果十分明显。除了那些诸如尾巴扭结和倒毛等无害特征之外，几乎所有的成年雄豹都患有隐睾症，这是一种遗传缺陷，表现为一侧的或两侧睾丸未降入阴囊，这会降低它们的生育能力。约有 80% 的幼兽心脏有杂音，近来它们中已有 3 头死于房间隔缺损（心脏上部左右心房之间的壁上有孔）。几乎所有佛罗里达黑豹都受寄生虫感染，这也许是由于其免疫系统先天不足所致。

佛罗里达黑豹的困境甚至比猩猩的情况更令人绝望。1992 年，国际自然保护联盟（World Conservation Union）告诫人们，除非能坚持不懈地为增加该物种的数量而努力，否则不到 2055 年它就会灭绝。1995 年，美国内政部对此作出了响应，他们与得克萨斯州当局、佛罗里达州鱼类和野生动物保护委员会一起，捕获了 8 头雌性得克萨斯美洲豹并令它们在大柏树沼泽地安居下来。动物学家之所以选择这种近亲亚种，是因为直到约 150 年前为止，它的天然栖息地一直与佛罗里达黑豹有重叠。如果它们能在这些尚存的雄性佛罗里达黑豹中找到配偶，它们的后代则能为这个高度近亲繁殖的群体带来迫切需要的新基因。如果没有两个亲本之间的遗传冲击，很少有近亲繁殖的动物能完全活下来。

起初，这项拯救措施看似会失败。因为在这 8 头雌豹中，从得

克萨斯州西部干旱环境中迁来的3头死了。不过余下的5头却成功地找到了配偶，并生下了17头健康的小豹崽。许多小豹崽也已繁殖了后代，有的是与得克萨斯美洲豹交配，有的是与来自其他4头佛罗里达黑豹妈妈的杂交后代交配。1999年末，动物学家们估计大柏树沼泽地成年黑豹和幼豹的总数已经增加到了50至70头，而且看上去很快就会再现一个充满旺盛繁殖力的种群。

进化纯化论者再次开始抨击说，即使这两个亚种交配进展良好并将这个美洲豹种群扩张的话，这项计划也不算是拯救了佛罗里达黑豹，而是在南佛罗里达州创造出了一种新的大型猫科动物。肯塔基大学林学助理教授梅尔（David Maehr）曾经领导过拯救工作，用他的话来说，杂交种“正在不受控制地急剧增加”。他认为，如果该状况再持续几年，佛罗里达黑豹与众不同的外形特征将会从此消失。世界猫科动物遗传学权威之一的斯蒂芬·奥布赖恩博士坚决不同意这个看法。他发现分布纵贯南北美洲的各种各样的美洲豹亚种（按地区分有山狮、美洲狮、山猫、黑豹）都在近亲繁殖。在人类侵占黑豹栖息地并将它们困在更小地域之前，佛罗里达黑豹经常会同姐妹亚种的成员交配。事实上，佛罗里达黑豹的一些与众不同的特征也许是在被困于大柏树沼泽地之后才形成的。

自然保护工作者们希望能重建佛罗里达州的黑豹种群，将其数量提高到500头并扩大种群活动范围。毫无疑问，随着一些大型猫科动物扩大其活动区域，生活在那些地区的人们将会提出抗议。如果其种群数量始终在500头以下并在地理上一直限制于目前范围内的话，为了抵消近亲繁殖的破坏性影响，自然保护工作者们将不得不每10年就引进新的动物。

猎豹是世界上跑得最快的陆地动物，一度也如现在的佛罗里达黑

豹一样濒临灭绝。DNA研究表明，该物种曾遭遇过进化瓶颈，这就意味着目前世界上所有的猎豹动物都是近亲。对这些大型猫科动物间遗传变异的研究显示，它们的遗传多样性低于10%——小于一个物种的期望值。猎豹的近亲繁殖程度高到能在它们中任意两个之间进行皮肤移植——说明了免疫上的同一性！这也意味着这个物种正身处被病毒或者其他感染一举毁灭的危险之中。事实上，猎豹目前正受到猫传染性腹膜炎病毒的威胁。感染该病毒的家猫只在身体某些部位出现轻微症状。但对猎豹而言，这种病毒就是致命的，被感染的猎豹都会产生严重症状并有60%死亡。不幸的是，在地球上很少有地方能让猎豹在那里如佛罗里达黑豹一样重建一个天然种群。大型动物园正在尝试人工繁殖猎豹，但收效甚微。也许21世纪的某一天，我们将用同现在繁殖佛罗里达黑豹一样的强度开始实施猎豹繁殖计划，否则，这种奇妙的动物将从地球上消失。

人们将美洲鸣鹤从灭绝边缘挽救回来的工作预示着对佛罗里达黑豹的拯救也能成功。1941年，世界上仅存22只美洲鸣鹤。自从人类开始对其不断地关注和介入起——很大程度上是通过总部设在威斯康星州巴拉布的国际鹤类基金会的努力——其种群数量已增加到了240只。DNA测试很快将在重建鸣鹤种群的后续工作上发挥重要作用。自然保护工作者们打算对年轻的成年鸣鹤进行DNA分析，并为将其后代的遗传多样性提高到最大限度而人为安排交配。这样就能提高其存活率，并构建一个更有活力的种群。

为什么要去拯救濒危灵长类动物、猫科动物、鸟类，以及一些与我们亲缘关系较远的动物呢？如果对生命的崇敬之情以及对大自然的欣赏之意还不足以劝动那些想推平天堂建造停车场的怀疑论者，那么现在还有一个更有说服力的理由。全世界的生物群（所有生物的总

和）包含着丰富的DNA信息，如果我们能保护、研究这些信息，并对它们有所了解，它们就能为我们提供令人目不暇接的疾病新知识，以及能对抗不断折磨着人类的传染病的有效新药。有一些物种，如同那些生活在巴西热带雨林林冠中有限地域的昆虫一样，看似无关紧要，但每当它们的进化之光突然熄灭之时，我们也许就丧失了一次寻找抗击癌症或者艾滋病的绝好药物的机会。全世界使用最多的10种处方药物中，有9种来自自然资源。

14世纪的欧洲因黑死病死亡的人数超过了欧洲总人口的1/4。梅毒逐渐被控制之前，曾于16世纪蔓延全球，欧洲和亚洲有数百万人因此死亡。被探险家带到美洲和波利尼西亚的麻疹和天花，也曾夺走了千百万人的生命。到了19世纪，被称为“白死病”的肺结核曾是导致大西洋两岸成年人死亡的首要原因。虽然我们并不知道这些数不清的瘟疫是什么，但几千年来，它们令大量的动植物物种灭绝。我觉得在所有生物的基因组中，一定隐藏着能够揭示为什么一些个体能够幸免于难并重建种群的分子秘密。这些数据能提供一些遗传信息，而这些信息就是我们用以应对将来的类似新疾病攻击的“武器”。一个引人注目的例子就是，研究发现有一小部分人携带一个变异基因，因而对艾滋病毒具有高度抵御能力。

制药工业一直在筛选无数来自自然界的化合物，其中有些会成为举足轻重的新药。但它们甚至连生物多样性的皮毛都还未触及。尽管目前人们对用构建结构的方法（称为组合化学）生产重要的新化合物来治疗疾病相当感兴趣，但无视自然界中蕴藏的财富是不明智的。萨满制药公司（Shaman Pharmaceutical）是加利福尼亚州的一个小型植物药开发公司，像这样的一些公司就找到了正确的途径。他们的科学家们正在尝试利用人们对地方常用药物的知识来寻找重

要的新化合物。

通过研究我们想要保护的生物的基因组也能为我们解开许多奥秘。近来发现，加利福尼亚州的某种野生品系的小鼠对一种严重侵染其他品系小鼠的病毒感染具有相当高的抗性。进一步研究表明，这个具抗性品系曾成功地将这个病毒DNA的一部分整合到了自己的基因组中，从而基本获得免疫力。与我们基因组中300万个DNA碱基对一样多的，也许是来自病毒的“基因化石”，这些病毒自1000万年前出现以来就一直侵染着人类或灵长类动物。也许，研究人类DNA序列能帮助我们回顾人类同病毒及细菌持续1000万年的艰苦抗争的历史，而阻挡未来瘟疫扩散的秘密可能正蕴藏其中。



5只克隆猪崽：米利耶（Millie）、克丽斯塔（Christa）、亚历克西斯（Alexis）、卡雷尔（Carrel）和多特康姆（Dotcom）。* 它们是由药用蛋白质有限公司的科学家们创造出来的。（感谢药用蛋白质有限公司提供图片）

---

* 科学家们为这5只小猪起的名字别具意义。米利耶表示新千年；克丽斯塔用以纪念1967年进行首例人心脏移植手术的外科医生克利斯蒂安·巴纳德（Christian Barnard）；亚历克西斯和卡雷尔是根据诺贝尔奖得主、器官移植先驱亚历克西斯·卡雷尔（Alexis Carrel）的名字而起的；而多特康姆就是全球闻名的.com。——译者

16. 异种移植
动物器官挽救人类

最艰苦的等待

在美国和欧洲，外科移植工作组每年都会挽救很多人的生命，然而，在等待捐赠心脏、肺、肝或肾的过程中死去的人数也在逐年地增加。1990～1995年，美国平均每年仅有4835人在死后捐献出自己的器官，这大约相当于当年死去的人数的1/500。绝大多数情况下，捐献者是那些因头部创伤性损伤而死亡的年轻人，他们每人能够提供若干个器官。1994年，美国死亡的5000人提供了18 000个移植手术所需的器官。

1996年，除了那些已经进行的外科手术外，由美国国家器官和骨髓登记机构维护的官方等候名单上尚有48 000人急需一个捐献的器官，他们中约有33 000人需要肾脏，这些数字还远远小于真正的需求量。一些心脏病学家估计大约50 000人患有严重的心脏疾病，这些人如果有捐献器官就应当接受移植。更为残酷的是，这些名单上的人（尤其是许多排在前面的人）尽管没有多少机会，但却希望命运杀

死其他人，这样他们自己的生命就有可能得以延续。在美国，这个名单中每年就有3000多人在等待捐献器官的过程中死去。

几乎每一个按常规进行移植手术的国家都存在严重的尸体器官来源不足的现象。例如，1995年英国有1003个尸体来源的器官可用于外科手术（包括从外国进口的36个）。然而，当年年末，在英国移植支持服务局（United Kingdom Transplant Support Service Authority）的等候名单上就有6133名患者，由于列入这一名单的标准与美国相比要严格得多，因而这个数字可能低估了真正的需求量。1995年，英国仅有3679人死于交通事故，5235人（少于1970年的1/3）死于休克（仅次于外伤的第二大器官来源）。

随着我们寿命延长以及医生们学会了怎样更好地治疗慢性心脏病及肾、肝、肺病，所以因休克导致的死亡数量持续下降。由于高速公路安全性的提高，与酗酒相关的交通事故下降，以及更多的骑车人佩戴头盔，我们可以肯定，等候尸体来源器官的名单会继续增加。

这个领域是如何发展的

我们期望有一天能利用动物作为器官供体的历史比起移植手术本身还要久远。在纽约洛克菲勒大学工作的卡雷尔（Alexis Carrell）曾因其在细胞培养方面的先驱性工作而获得1912年度的诺贝尔奖。他花费多年时间尝试从一个动物向另一种动物移植器官和肢体，但未获成功。据说，他的研究启发威尔斯（H. G. Wells）创作了小说《莫罗博士岛》（The Island of Dr. Moreau），小说讲述了一位声名显赫的外科医生发现创造动物与人的杂合体怪物的方法后，将自己流放到一个太平洋小岛上的故事。

虽然没有经验可借鉴，但是医生们不忍看到绝望的病人在自己面前死去。第二次世界大战后，一个外科医生工作组开始在动物身上

研究器官移植（特别是肾脏），他们经常用狗作模型。起初的10年，他们主要致力于了解器官不相容问题的关键点，现在回想起来，某些进行科学研究的内科医生尝试了一些如威尔斯的想象一样疯狂（有些人认为是愚蠢）的手术，少数实验还取得了一定进展。1964年，一名美国外科医生进行了第一例异种移植手术（这个术语是指从一个物种到另一个物种的任何器官移植），他从一只黑猩猩体内取出心脏并将其放入一名由于心力衰竭将要死去的病人的胸腔内。黑猩猩小小的心脏不足以承担循环负荷，这名患者术后2小时就死去了。1968年，美国外科医生尝试过从绵羊到人的心脏移植，英国外科医生则尝试了从猪到人的心脏移植。在这两个例子中，免疫系统快速排斥外源器官，使患者在数小时内死去。1977年，南非的外科医生两次将狒狒的心脏移植到即将死去的人体内，患者快速排斥移植的心脏并在几天内死去。1992年，波兰外科医生将一颗猪的心脏移植到一个将死的人身上，这一较小的器官使患者存活了20个小时。

最著名也最富有争议的心脏异种移植尝试是在1984年由位于加利福尼亚州洛马·琳达大学医学中心的外科医生实施的，他们将一个狒狒的心脏移植到一个出生15天叫做“Baby Fae”的婴儿体内。这种孤注一掷的做法当时称之为“搭桥手术”，是用以维持这个左心室未发育的孩子的生命并等待有人类供体器官。通过使用药物抑制婴儿的免疫系统，医生们成功地使Baby Fae存活了20天。同一时期，还有一些类似的使用狒狒、黑猩猩及猪的肾脏和肝脏进行异种移植的尝试。在某些例子中，患者存活可达到10周，但尚无一例能够获得正常的器官功能。

欺骗免疫系统

当偶尔英雄般的（一些人可能认为是狂想的）紧急的异种移植成

为报纸头条新闻的时候，免疫学家们正在进行艰苦的工作，试图了解患者快速排斥器官的原因。从猪到狗的异种移植研究发现，受体动物有时在数秒钟内发动对供体器官的压倒性的攻击，并在数分钟内导致器官的死亡，这个反应就是现在所熟知的超急性排斥反应（hyperacute rejection，HAR）。这似乎是异种移植很难逾越的免疫屏障。很明显，大自然从未预见到对异种移植的需求。经过无数代的进化，哺乳动物已经进化出一套精密的、通过遗传编码的免疫防御系统，当后者识别到外源组织进入身体，就会发动强烈的攻击。这种攻击极度强烈，以至于患者极有可能被其摧毁。

异种移植外科手术的进步依赖于对免疫系统的了解以及学会设法规避其防御。免疫学家开始在小鼠身上做实验，后来移到其他物种，逐渐刻画出一个庞大而复杂的基因群，称为主要组织相容性位点。这一位点的基因控制着构成免疫系统一部分的循环细胞表面分子的合成，而这些分子可直接探测到任何外源器官。人类的这个位点被称为 HLA（人类白细胞抗原）。到 1970 年，科学家发现这些基因（位于第 6 号染色体）具有许多变异以至于通过组合大约有 2 万多种可能的基因型，这就可以解释为什么当一个人在其直系亲属外搜寻供者时发现免疫学上相配概率很小的原因。在 19 世纪 60 年代和 70 年代，肾脏移植成功的数量大幅上升，这在很大程度上是由于对保证移植成功而必须相配的 HLA 复合物中的基因有了更好的了解。正是因为我们具有对每一个人的 HLA 进行分型的能力，才使得创建一个全国性的供体匹配计划成为可能。

在过去 50 年间，我们为了解免疫系统所作出的巨大投入得到了回报。在 19 世纪 50 年代中期，在一对完全一样的双胞胎之间进行的第一例人肾脏移植手术在波士顿哈佛大学的布宁汉医院进行。外科

医生逐渐将手术扩展到从兄弟到姐妹和从父母到孩子的移植，这就是说，从遗传上相同的同种异体间器官移植开始，逐渐扩展到遗传上相似的受体—供体之间的移植。当人们了解到怎样避免由于外源 HLA 抗原引发的反应时，医生们开始在不相关的人之间匹配器官，这大大扩展了潜在的供体库。

到 1980 年为止，我们知道仅仅通过 4 个特殊的主要 HLA 等位基因的匹配，移植成功率就有了根本性的提高。外科手术很大程度上得益于免疫抑制药物，特别是那时可以得到的环孢霉素 A。环孢霉素 A 在抑制免疫反应方面的作用几乎令人难以置信，它使我们有效地规避了一些可能导致供体和受体间完全不相配的问题。移植工作组现在可以肯定地说，如果他们找到一个新鲜的供体肾脏，而且它的 4 个主要 HLA 编码位点具有与潜在的受体相同的免疫特性，那么 10 例移植手术中，有 9 例的肾脏可以术后 2 年仍在受体中良好工作。对于许多接受移植的人来说，供体器官会维持更长的时间。然而，尽管有上述的成功，等候名单却越来越长，而且每年更多的人还是在等待移植中死亡。

到 20 世纪 90 年代，免疫学家终于对生物体排斥外源组织反应有了足够的了解，并提出了一个颇有远见的策略来解决器官极度短缺的问题。第一项任务就是选择供体物种并设法对其免疫系统进行深入的研究。相对于非人类的灵长动物而言，猪数量大且喂养经济，而且因为其心脏和肾脏与人类的大小类似，所以科学家选择猪作为未来替代器官的来源。研究人员对狒狒也很感兴趣，后者是这个星球上数量第二多的灵长类（仅次于人类）。但是用狒狒的器官带来了一些难题，至少它们的血型不包括万能输血者血型（类似人类的 O 型）。1994 年，匹兹堡大学的移植外科先驱和科学家斯塔兹尔（Thomas Starzl，他曾经参与过环孢霉素 A 的发明）将狒狒的肝脏移植到两位垂死的患者身

上。他的工作组维持患者存活了25天和75天。事实上，他们克服了导致患者数分钟内死去的超急性排斥反应的危险，以及导致患者数天内死亡的急性血管排斥反应（患者的免疫系统攻击供体器官的血管），但是不能抑制由患者T细胞发动的持续数周的细胞排斥反应。

无论解决狒狒到人还是猪到人的移植问题，首先要解决的是如何抑制超急性排斥反应。在外科实验中，超急排斥导致移植了猪心脏的狗在实验早期很快地死亡。在超急性排斥反应期间，体内循环细胞和化学物质立刻识别外源器官并发出一种免疫学上的“红色警报”。数秒内，成百万的，接着是数以亿计的细胞引发强烈的排斥反应。一群构成所谓的“补体瀑布”的蛋白质，几乎立刻摧毁供体器官的血管内皮细胞，然后是器官本身。最后，病人因大量出血和过敏性休克而死亡。

随着设计转基因动物能力的提高，人们已有了规避异种移植的超急性排斥反应的方法。两种主要的方法是：（1）操纵猪早期胚胎，剔除那些编码猪细胞表面标记的基因，这些标记会立刻被人体免疫细胞召集的种间抗体所识别并攻击；（2）创造带有一个或多个人类基因的转基因猪，这些基因调控抗体可以缓解“补体瀑布”的强度。早期工作表明，这两种途径都是可行的，但仍有许多工作要做。例如，通过转基因胚胎获得的小鼠，其Gal抗原决定簇（编码这个名字的细胞表面抗原，抗体识别这个抗原为外源的并攻击它）基因已经被剔除，可以提供受体小鼠不会排斥的器官，但供体小鼠都是瞎的。科学家已经成功地培育出带有猴子和人类基因的转基因猪，这些基因编码调控补体激活调节剂（RCA）* 的蛋白质。当来自这些猪的肾脏

---

* 补体激活调节剂（regulators of complement activation），包括CR1、CR2、H因子等。——译者

被移植到猴子身上后，有一些能存活到超急性排斥反应后很长时间，达到 60 天。来自大学和生物技术公司的科学家已经启动了一些项目以培育携带除 RCAs 基因外的多个基因的转基因小鼠、猪和其他动物。科学家们的假设和期望是，接受这些供体器官的动物应该在开始时感知这些器官与它们“自身免疫”没有太大的差别，因而其免疫卫士不会产生超急性排斥反应。

从 1993 开始，在英国剑桥大学的外科学家怀特（David White）培育了一群基因组中携带有多个被称为促衰变因子（DAF）的人类基因拷贝的转基因猪，DAF 是超急性排斥反应的重要蛋白质中最早起作用的蛋白质。当怀特从这些转基因的猪身上取出心脏，用人类的血灌注后，他发现这些器官遭受的组织损伤要比普通猪心脏遭受的轻。他和其他科学家将转基因猪的心脏异位移植（把它们放到一个保留有自己心脏的动物身上）到狒狒（它的 RCAs 与人相似）身上。在英国和美国进行的实验中，转基因猪的心脏延缓了超急性排斥反应并存活了 30 个小时，这大约是如果发生完全超急性排斥反应作用可能存活时间的 30 倍。另一方面，有一些对照（未转基因）的猪心脏在狒狒胸腔中的工作时间与这个时间差不多。当怀特医生的工作组给受体猴子药物以抑制其免疫反应时，他们可以使这些猴子和猪的心脏共存 60 天。

位于波士顿的生物移植公司（Biotransplant）内，由利博维茨（Elliot Liebonitz）博士领导的科学家工作组提出了一个更为复杂的双向策略。除了饲养那些器官表面细胞能够中和部分人类免疫反应的转基因猪之外，他们还着眼于改变人类受体的骨髓使之更像猪的骨髓。一项已经在几种动物中成功应用并有可能在人类中成功应用的技术是从需要移植的个体中取出部分骨髓，在实验瓶中培养这些细胞，利用遗传上改造过的病毒使之在培养基中接收猪的编码免疫反应蛋白的基

因，再返还这些改变了的骨髓（通过一个简单的静脉导管）给患者。如果这种方法在人类中成功，接受移植者体内除了视猪器官为“自体”以外，免疫系统还是以常规方式保卫身体。1999年9月，生物移植公司宣布与马萨诸塞医院的内科医生合作。研究工作组已经对一组试验者进行了研究并得到了支持上述方法可行性的证据，他们称这一方法为ImmunoCognance™。该工作组在日本名古屋召开的第五届异种移植大会上报道了这项工作，并从诺华公司获得了250万美元的资助，这一制药巨头是该研究的主要资助者。

人到人心脏移植的成功标准从开始以小时计算存活时间到后来以天、周、月，至最后以年和十年计，但猪器官移植却进展缓慢。以异种间的动物到动物移植为基础，一些免疫学家认为即使现在尝试从猪到人的心脏移植也是有科学根据的。他们设想在一个仅能生存数小时而且没有人供体器官可供的患者身上作一次尝试。他们认为利用药物抑制人的免疫反应能够阻止人对转基因猪心脏的排斥长达30天，这样就有足够的时间进行“搭桥”手术——这个手术可以临时保全性命以等待得到供体器官。然而，在作这个尝试之前，包括成百万的患者和他们的家庭，以及医生和科学家在内的支持异种移植的人们，必须消除来自一个巨大的反对者同盟的异议，这些反对者主要包括积极保护动物权利的人士，他们质疑整个领域的安全和伦理问题。

安全问题和伦理争议

由异种移植所引发的安全和伦理问题第一次引起公众注意是在1995年，当时在旧金山的艾滋病研究人员大胆地设想将狒狒的骨髓移植给患有艾滋病的人。多年来，为人们所熟知的是狒狒的骨髓对艾滋病病毒（HIV）感染有很强的抵抗性，即使以大剂量HIV病毒接种

狒狒，它们也不患艾滋病。这个有争议的试验想法是如果所移植的狒狒的骨髓细胞持续生存，那么患者骨髓将变成一个怪物——部分由自己的细胞组成而部分由狒狒的细胞组成。如果这样的骨髓能产生许多可以抗击HIV的狒狒的T细胞，那么它们就有可能清除病毒，这也许能成为世界上第一个真正治疗艾滋病的范例。

随着可能从狒狒到人进行器官移植的消息传播开来，一些生物伦理学家认为这一试验是不符合伦理的，因为这种手术将接受者（其免疫系统已受到严重损害）置于一个危险无法估量、但有非常高概率因感染内源性狒狒病毒或一些更平常的感染源而死亡的情况之下。但是，公众讨论很快就转到更加令人生畏的问题，即这样的外科手术会不会因为无意中将一些不知名的狒狒病毒传给人类而导致人类疾病大流行。由于没有人能够设计一个实验并对其风险作出绝对保证，所以人们的这种焦虑很难消除。

我们不能够预测一个在某个宿主身上进化了千万年的病毒突然跳到另一个新的物种时会发生什么，但我们确实知道它是毁灭性的。1967年，感染了马堡蜷丝状病毒的黑长尾猴被运到德国，这种病毒感染了31个人，并导致7人死亡。1976年，巴基斯坦的一个牧羊人患了流行性出血热，后来证实是感染一种罕见的克里米亚-刚果出血热病毒所致，这种病毒在以前被认为是不会感染人类的，结果17人被感染，大多数是接触这个牧羊人的医务工作者，其中4人死亡。1995年间，在美洲西部四角地地区*的人群中爆发了汉坦病毒（这种病毒通常在兔子中发现，但并不会引起不适症状）。感染的人中大约有

---

* 位于美国的一个四州交界地区（Utah，Colorado，New Mexico，Arizona），是美国唯一一个四州交界点所在地，属于纳瓦霍印第安保留区。——译者

一半死亡。更令人生畏的是1918年流感大流行，它在一年内导致全世界2500万人死亡，就是由于一种猪流感的变异体所导致的。

尽管十分可怕，但与流行病相比，急性爆发易于诊断和控制。流行病的病毒会导致毁灭性疾病，并在一个很长的时间内缓慢发病，如同艾滋病的流行一样。已有很确切的证据表明，艾滋病的流行是从非洲悄悄开始的，当时一种称为SIV的病毒，从一只猴子进入人体，变异并适应了新的宿主，然后转移到其他人身上。在我们认识到全球性的流行正在发生之前，该病毒已在过去的十年间感染了成百万的人。

当科学家要求允许从狒狒到人的实验时，FDA召开了一次特殊会议以考虑安全问题。关注的焦点是过去被认为对人类无害的狒狒泡沫病毒传到人体后是否可能通过选择突变株而变得毒力很强。此次会议于1995年7月14日召开，会后FDA要求医学工作组无论如何要使用不带病毒的狒狒，并强调要求旧金山总医院加强其防感染设施。尽管FDA尚不清楚这对公众健康的威胁，但还是在8月批准了一个涉及一名患者的临床试验。

1995年12月4日，格蒂（Jeff Getty），一个来自旧金山的激进分子，同时也是一名艾滋病患者，成为移植狒狒骨髓细胞的第一人。这次试验没有给格蒂带来损害，也没有证据表明他感染了来自狒狒的病毒。但在几周时间内，干细胞移植没有成功（没有在他的骨髓中建立起稳定细胞系）。因此，这种方法最终没能在他与艾滋病的斗争中帮上什么忙。医生们是如何确证的呢？他们用PCR技术搜索格蒂的血液中是否存在狒狒Y染色体特异的DNA序列。这项技术可以找到100万个人体细胞中的1个狒狒细胞，但在格蒂的血液中却一个也没有发现。具有讽刺意味的是，实验失败的原因可能是它太具有

尝试性。移植工作组可能没有足够大胆地抑制患者相当脆弱但尚存功能的免疫系统，而后者可能足以排斥掉狒狒的细胞。

同一时期，其他的一些可能将动物病毒传给人类的实验也快速上马了。1995年4月，位于马萨诸塞州的Diacrin公司开始一项临床试验，以研究将胚胎猪细胞移植到患有严重帕金森病或亨廷顿病的病人脑中的安全性问题。他们希望未成熟的细胞可以逃避免疫监视，并可产生帕金森病患者缺少的多巴胺，甚或替代亨廷顿病患者在黑质区域中死亡的细胞。Diacrin的科学家仅仅在显示他们已经能够将胚胎细胞放置在大鼠大脑的准确位置并证明外源细胞活着且能与大鼠脑细胞建立联系后，便开始了人体试验。也是在1995年，杜克大学的医生尝试让一名肝功能衰竭末期患者的血液通过挂在其体外的猪的肝脏（一个活的透析机）来挽救他的生命。另外，也有科学家开始应用胶囊化的猪胰脏细胞来治疗急性糖尿病，还有人开始将来自胚胎的肾上腺细胞移植到癌症末期患者的脊髓以试图缓解无法处置的疼痛。随着细胞异种间移植消息的传播，随之而来的是动物权利组织内外异口同声的批评。

动物权利组织深知这是他们最有可能获得更广泛支持的方法，于是他们声称以动物器官作为供体是不道德的，并且猪的异种移植会带来巨大的公共健康威胁。他们警告说，猪内源性逆转录病毒（porcine endogenous retrovirus, PERV）和HIV病毒属于同一大类，所有猪的DNA中都带有这种病毒，也会感染到人并引发下一个类似艾滋病的流行病。在美国，病毒学家们并不忧虑。1996年，医学研究所（Institute of Medicine）召集了60名病毒学家，咨询异种间移植是否会给人类带来严重威胁，他们当中的59人认为实验性工作所带来的威胁很小，应当继续开展。

在英国，当时的世界最主要异种移植研究所在地，一个动物权利组织认为，即使研究不会给公众安全带来威胁，它也构成了对动物的“根本性的剥削”。这些团体具有明显的政治影响力。1996年，正当研究者越来越公开地讨论如何进行第一例从动物到人的器官移植之时，英国政府发出了强制禁止令，并召集一个专家委员会来评价异种移植的伦理问题（不是安全问题）。几乎在同一时间，欧洲委员会健康与社会政策部（Health and Social Policy Division of the Council of Europe）的博普（Karl Frederich Bopp）博士呼吁整个欧洲对正在进行的同类工作予以禁止。1996年末，异种移植伦理问题英国咨询组建议，鉴于我们对风险知之甚少，在这种情况下进行人体试验是不道德的。

1997年，由于遭遇到公众对PERV危险的持续关注以及动物权利组织的阻力，美国FDA暂停了所有已经批准的10个计划将猪器官移植到人的研究方案。他们要求每一项研究必须证明其具有能够检测到受体中最小量的PERV感染迹象的能力。在6个月时间内，6个研究方案成功地做到了这一点而得以重新开始。1999年6月，FDA异种移植分委员会召开了一个公众会议，因为他们准备发布进行异种移植研究的最终规则。一个接一个的专家证实为检测接触到猪组织的人感染PERV所作的努力。总的来讲，他们检测了每一个接受猪组织的人类研究对象，任何一个都没有发现感染的迹象。另外，他们检测了100只已经移植了猪组织的灵长类动物，没有在任何一只身上发现PERV感染。这次会议非常有名是由于它报道了1999年上半年已经进行的150多例从猪到灵长类的移植。当这次会议结束时，FDA异种移植分委员会主席奥金克洛斯（Hugh Auchincloss）博士宣布FDA将给细胞异种移植（试验性治疗，例如利用胚胎猪神经元治疗帕金森病）开绿

灯。 FDA将于2000年发布准许进行异种移植的条件。

在欧洲，许多憎恨利用转基因动物作人类备用器官工厂的动物权利组织与宗教团体结成了联盟，后者对给人移植动物器官的想法强烈不满。 他们当中一些人认为将动物的心脏放入人体之后深层次的精神后果将随之而来；其他人认为这会打乱自然的秩序。 另一些人担心这对一个依赖动物器官生存的人来说，在精神上将遭受毁灭性的打击。

对于可能依赖在自己身体内的狒狒、猪或其他经过遗传改造的动物器官生存，人们会怎么想呢？我们仅有一点点证据。 对澳大利亚医院1728名急症看护护士的调查发现，65%的人说她们不愿意接受一个灵长类的器官，仅有19%的人愿意。 这个比例与当问及猪或羊的器官时是一致的。 这个调查没有询问如果供体器官带有一些人类的转基因来调节免疫反应，观点是否会发生改变。 另一方面，格蒂是自己期望能够移植狒狒骨髓。 一项对健康人的调查不大可能反映命悬一线的危重病人的抉择，要知道异种移植可能是挽回生命的唯一选择。

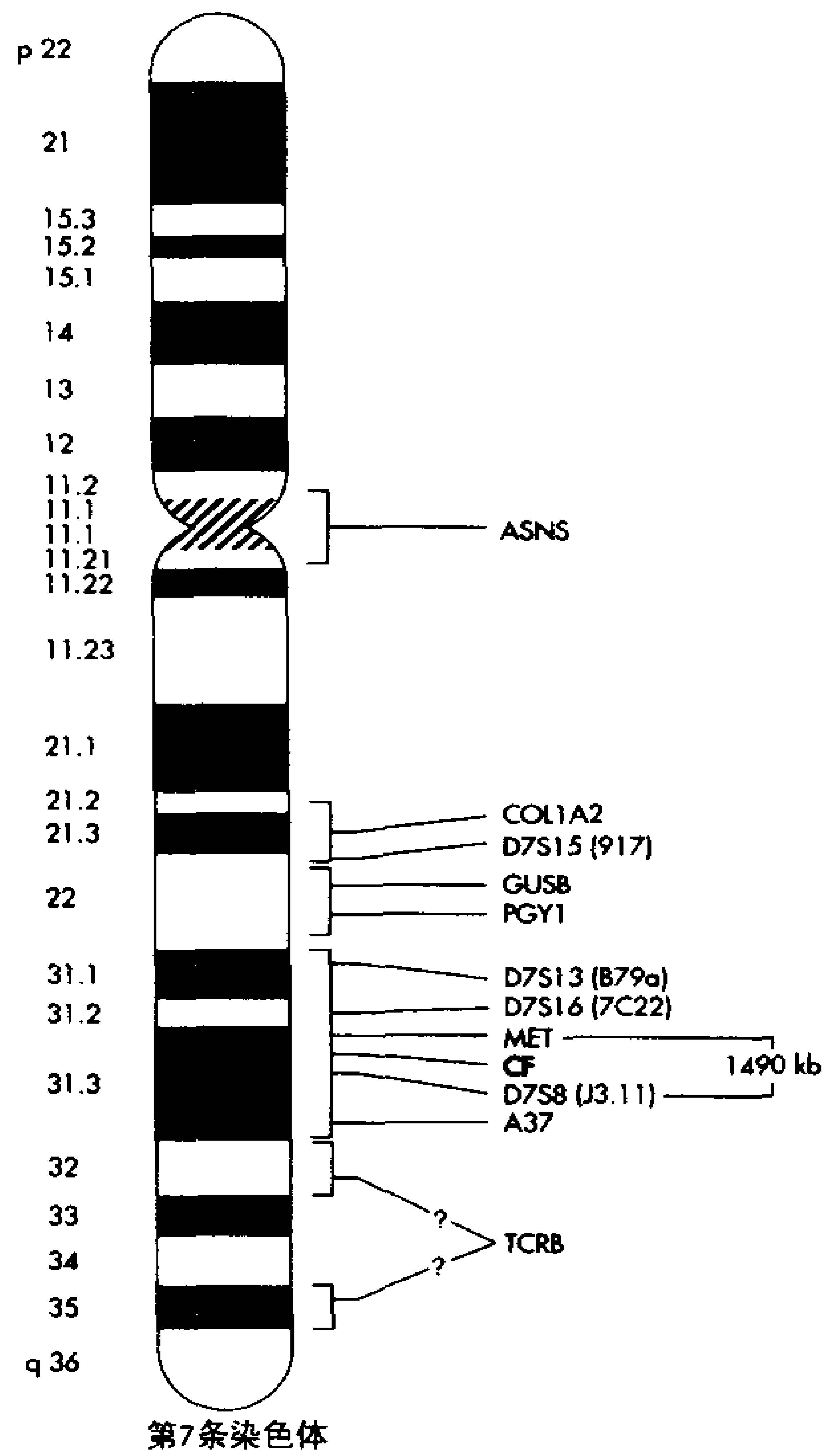
许多由于心脏移植而生存的人们讲述他们感到与那些他们素未谋面的人有一种深深的联系。 一些人甚至说感觉到那些已经消失的人正在看护着他们，几乎无一例外地是以善意的和关爱的方式。 由于心脏在我们文化中的象征意义，所以转基因心脏的应用——来自于灵长类或猪——可能给一些移植接受者带来巨大的精神问题。 每天醒来听到狒狒心脏的跳动是一种怎样的感觉？这个问题不可能有答案，但是可以作出一个大胆的预测，早期接受移植的人不得不忍受大量媒体关注的负担。 这些最先将动物心脏放置入他们胸腔的男人或女人会被旁人永远地重新定义。

乐观地讲，这些人将受益于我们所生活的时代，因为我们认识到并愿意接受对自身的神经学定义。我们文化历史中的绝大部分，视心脏为精神生命之所在。2000多年来，我们一直将死亡定义为心脏停止跳动。也许正是人类心脏移植从技术上推动了现代社会接纳死亡的神经学定义。这一点是法律允许医疗工作组从已经脑死亡的个体身上取得还存活的器官作为捐献器官的必要条件。

用遗传工程修饰的猪心脏来挽救人生命的技术无论多么进步，用转基因器官作为器官替代品的方法可能也仅能持续一二十年。这一技术在20~30年后将被新的技术所取代，即根据需求通过克隆和重新编程取自患者的细胞来制造器官。科学家已在尝试从单个细胞克隆器官的方法。毋庸置疑，这种方法意味着那些能够得到这类器官的人有可能极大地延长其寿命，这也许是以克隆羊为开端兴起的时代的最伟大贡献。

第五篇　疾病

医学中的遗传革命



显示用来为囊性纤维化（CF）基因定位的DNA探针的染色体图解。［经许可翻印自沃森（Watson）等，1992年，©科学图书/W·H·弗里曼出版社（Scientific Books/W. H. Freeman and Company）］

17. 囊性纤维化 应当检测每个人吗?

探索囊性纤维化致病基因的漫长之路

20世纪70年代早期，我开始对人类遗传学产生兴趣，那时大多数患有囊性纤维化（cystic fibrosis，CF）的人活不过他们的20岁生日，许多人更早夭折。对于那些较为严重的患儿，囊性纤维化带给他们父母的是糟糕的噩梦。对于孩子本人，整个童年更是一个慢性疾病的世界。随着肺功能恶化，每一次住院治疗都变成一场父母从死神手中抢夺心爱孩子的战斗，而每一次胜利仅仅是一次短暂的拖延，因为下一场战斗就在眼前。这种损失极为可怕。我在医学院时最痛苦的记忆之一就发生在我轮班到儿科期间。在重症监护病房里，当一名12岁患有囊性纤维化的女孩因为肺炎离开人世时，她的父亲痛不欲生，意欲在医院里自寻短见。

早在1974年，一本主流医科教材是这样描述囊性纤维化的："不仅是一种最常见的小儿疾病，而且……也是最为神秘的疾病。"甚至这一疾病的名称也反映出某种神秘性——英语中"cystic fibrosis"一

词是 60 多年前创造出的新词，用以描述尸检时在胰腺发现的疤痕组织，但实际上损害更为严重的器官是肺，一眼就能看出反复发作的严重肺炎对肺的摧残。最为奇怪的是这种疾病变化无常。一些孩子从出生起就病得很严重，另一些孩子是在 4 或 5 岁后缓慢地发病，而且还有一小部分直到成年早期还十分正常。大多数的患儿既有肺病又有严重的胃肠道疾病，但有一些所患肺病相对较轻。

1949 年，科学家们证明囊性纤维化是一个常染色体隐性疾病（患者生来具有同一个基因的两个缺陷拷贝，而如果只有这个基因的一个拷贝就不会发病），但在其后的 20 年间，人们仍不知道病因。1967 年，研究人员发现患有囊性纤维化的人的血清中含有一种化学因子，可以抑制兔子气管中的微纤毛的运动，这一发现提示囊性纤维化造成的损害可能是由于某种因子流入或流出肺细胞方式的缺陷所导致的。到 20 世纪 70 年代，科学家们已经收集了足够的证据，确信囊性纤维化所造成的损伤完全可以用离子跨膜转运缺陷来解释，但人们还是不知道究竟是什么导致了这种缺陷。

对遗传学家来说，囊性纤维化最为奇怪的一面就是它是一种常见疾病。大约每 2500 个白种孩子中就有一个与生俱来地患有囊性纤维化，而这种病在其他种族中并不常见。这就意味着每 25 个白种人中就有一个携带单拷贝的囊性纤维化致病等位基因（CF 基因）。两个携带者婚配的可能性是 1/25 × 1/25，也就是 1/625，而一对高危夫妇每一次妊娠生下一个患病孩子的概率是 1/4，1/625 × 1/4 = 1/2500。但问题是，这样一个“坏”等位基因为何如此常见，特别是患有囊性纤维化的人事实上很难有孩子（男性患者是不育的，而女性患者大多因身体条件不佳而不足以承担怀孕的风险）？

有关 CF 基因的第一个具有影响力的假说是在 30 年前提出的。

目前在费城福克斯·钱斯癌症研究所工作的克努森（Alfred Knudsen）博士认为，如果在健康人群中，带有一个 CF 基因拷贝的人的生育能力比不带该基因的人平均高出 2%，就可以解释 CF 等位基因不寻常的高外显率了。尽管患病的孩子会死去，但是这个比率足以维持高水平的等位基因。然而，CF 等位基因的哪一方面特性可以赋予携带者生殖优势呢？人们陆续提出过几个富有创造力的假说。例如，一位科学家暗示女性携带者的阴道黏液的黏度可能发生改变，有利于精子的运动和存活，从而增加怀孕机会。最近，在印度的研究表明患霍乱的 CF 基因携带者比非携带者更可能幸存。由于霍乱已经在人类中流行数千年（如 1832 年、1849 年和 1866 年霍乱曾肆虐美国），这可能是对高频率 CF 等位基因的一个合理的解释，但仍未被证实。

20 世纪 80 年代早期，出现了基因作图工具。许多顶尖研究小组开始寻找 CF 基因。他们研究患 CF 的家庭，搜寻 DNA 标记，这些标记必须存在于那些患病的孩子但不存在于他们没有遗传这种疾病的兄弟姐妹身上。符合这一标准的 DNA 标记就在隐藏着的 CF 基因附近。1985 年，一个由科研机构和企业组成的研究小组宣称他们用一种连锁方法已将 CF 基因定位于 7 号染色体。因而，CF 基因成为第一个用“反向遗传学”（现在称为“定位克隆”）的方法作图的基因。这样的研究即使在研究者不知道基因功能线索的前提下，也可以找到所需基因。不到一年，别的研究小组在这个基因的两端找到了多个标记，逐渐逼近该基因在人类 7 号染色体上的位置。尽管研究进展如此令人兴奋，而且囊性纤维化的产前检查也由此成为可能，但是明了 CF 基因的道路仍然十分漫长而崎岖。几个大型学术机构花费了近 4 年的时间，搜寻了人类 7 号染色体上那个区域的 149 万个碱基对，其中一个研究小组终于在 1989 年的秋天赢得了这场竞赛。这

个克隆出 CF 基因的小组领导人之一就是柯林斯，他后来成为密执安大学人类遗传学教授，CF 基因的发现也将他推到了目前美国国家人类基因组研究所所长的位置。

CF 基因的克隆及其编码蛋白质的完整氨基酸序列的阐明是分子医学领域的一个巨大飞跃。通过研究蛋白质结构和位置，科学家们能够清楚地了解它的主要功能是跨细胞膜转运氯离子，这一点确证了以前的假说。该基因已被命名为囊性纤维化膜转运调控因子（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator，CFTR）基因，而这一发现建立起了新的研究方法。例如，通过检测患者并研究发生在不同位点的各种各样的突变与疾病严重程度的关系，科学家们开始了解囊性纤维化的多种表现形式。

世居北欧的白种人中，大约有 70% 的 CF 等位基因丢失了同样的 3 个 DNA 碱基对，导致所编码蛋白质的 1000 多个氨基酸中正好缺失了一个氨基酸（508 位的苯丙氨酸）。由于这一突变如此普遍，以至于人们起初希望的另外几个突变构成了剩下的 30%，这样就很容易开展临床试验以鉴定携带 CF 基因的人。然而，CF 基因比较大，其编码区包含了 24 个不同的区域（外显子），且有 6000 多个 DNA 碱基对。我们现在知道有成百上千个互不相同的可能突变，有些仅出现在某一个家庭（又称为“私有”突变）。这就使得检测携带者的临床试验较为困难，特别是在南欧血统的人中，508 位的缺失仅占 CF 等位基因的 30%，这也大大增加了对疾病的严重程度与患者生来就有的突变之间关联性分析工作的难度。

基因型和表型之间的相关性研究是一项繁琐的工作，但这也是一项每当研究者发现一个疾病相关基因后都必须重复的工作，这方面已有过一些重大的经验教训。在考虑 CF 基因时，一向讲究归纳的遗传

学家也开始进行演绎了。例如，他们发现了一些带有非常见突变的成人具有轻微的肺病症状，而在此之前没有医生会根据这些症状怀疑他们患有囊性纤维化。更令人吃惊的是，在另外一些健康的不育男子中发现其中一小部分人 CF 基因有突变。未诊断的囊性纤维化患者可能占男性不育患者的 1% ～ 2%。这一发现大大地扩展了囊性纤维化的临床领域。尽管我们还不能应用产前诊断和 DNA 分析来预测胎儿发病的严重程度，但是常见的突变与期望的疾病严重程度之间的关系草图开始慢慢浮出水面。

克隆出 CF 基因最令人兴奋的收益是它对促使创新性方法成为新的治疗方法所产生的巨大影响力。令人感到欣慰的是，由于新的抗生素，以及对肺炎更有效的治疗，囊性纤维化患者的健康情况和预期寿命在过去 30 年间得以稳定改善。天生患有囊性纤维化的孩子甚至有活到近 40 岁的机会。但是，疾病进展缓慢了，残疾程度就可能更为严重，而且医疗花费相当高。例如，囊性纤维化晚期患者常常要进行肺移植或心肺移植手术。

由于囊性纤维化十分常见而且危及生命，所以这种疾病成为基因治疗（参见第 20 章）的焦点。这个基因被克隆后不到两年的时间内，科学家们就表示他们可以用一种病毒将一种人工构建的正常 CFTR 基因拷贝转入到来源于囊性纤维化患者的体外培养细胞内，削弱这些细胞内本来的基因作用并校正离子转运缺陷。当然，试管中的细胞和治疗人类疾病之间还有天壤之别，但人们对此寄予厚望。十几个研究项目正在进行之中，目的是开发将正常的 CF 基因导入患儿肺组织的技术。大多数研究聚焦于利用相对良性的病毒，也就是为人所熟知的、能穿透人类肺细胞的“生物导弹”，它携带正常的 CFTR 基因到达目标器官。目前，这方面的研究已有一些进展，今后

10年内可能会有更加简便的治疗方法问世。最有可能的方法是“基因吸入器”——一种DNA喷雾器，其工作原理类似于向哮喘患者的气管喷洒预定剂量药物的气泵。但是，CF基因的发现也带来了一些与遗传学检测相关的激烈争论。

筛选CF基因突变携带者

1989年秋，CF基因被克隆后的几周时间内，美国人类遗传学会（American Society of Human Genetics）负责人公开呼吁不应该将此用于筛选普通人群以鉴定CF基因突变携带者。如果一个携带者与另一个携带者婚配，每次妊娠就会有1/4的概率生下一个患囊性纤维化疾病的孩子。为了更加深入地认识这一问题，美国国立卫生研究院（NIH）在1990年晚春召集专家开会，经过两天激烈的争论，专家们对这个问题进行了透彻的研究并最终达成共识。科学的原则是，用一个仅能检测出少于90%的真正CF突变携带者的检测方法来筛选普通人群是没有用的。这是因为此种检测会造成这样的局面：一对夫妇中的一方清楚地知道自己带有CF等位基因，而另一方（被检测为阴性）的真实情况仍然未知。这样的夫妇生下一个患囊性纤维化孩子的可能性大约为1/1000。在这种情况下，夫妇双方还是会在怀孕时感到极其焦虑。专家们也担心如果这项检测广泛应用过早，大多数从事日常诊治工作的医生还不能对检测结果的意义提供合适的咨询服务。NIH专家组的许多成员也担心携带者可能会被健康或人寿保险机构不公平地拒之门外。

在那次的NIH会议上，我是为数不多的从不同角度看这个问题的人之一。我认为每个人都有权利询问关于自己的问题，而且在涉及生孩子这样至关重要的问题时，一些夫妇可能会去了解囊性纤维化突变携带者检测情况，并有可能主动要求进行检测。我认为大多数人

所采取的姿态是家长式的，而且患者的知情权不应当被剥夺。此外在我看来，似乎许多家庭医生可以预先参加培训来为那些正考虑是否进行这项检测的人提供必要的信息和帮助。

20世纪90年代间，基于DNA的囊性纤维化检测技术在质量方面已有了长足的进步，在一些企业和学术实验室中能够以合理的价格进行这项检测。目前，最全面的检测是由健赞公司提供的。它在1997年开发出一项可以鉴定72种不同突变的检测方法。然而，直到1999年，CF检测仍然没有被广泛采用。在美国，当年仅有约7.5万人次进行检测（按人均计算，北欧检测率较高）。一般来说，大多数人进行检测是因为他们有一个亲属患有这种疾病或是他们自己曾有类似于非典型的囊性纤维化症状。当然，这种检测的适用范围可能还会很快扩展。

1997年4月，另一组专家汇集美国国立卫生研究院，回顾CF基因检测在1990年会议后的进展并重新评价携带者筛选工作的医学作用。我对他们的结论感到非常惊讶，因为我本来只期望他们的立场有一点点的改变而已。在一份措辞谨慎的声明中，他们支持进行CF基因检测，不管被检测对象是否有这种疾病的家族史。这与1990年的观点完全不同，从而打开了大规模人群普查之门。1997年的观点采纳了已经在一些著名的遗传学临床中心所使用的方法，如位于休斯敦的贝勒医学中心的博德特（Arthur Beaudet）博士领导的诊所。在那里，无论患者是否有家族史，博德特博士都提倡告知所有的患者他们有一项实验可以鉴定CF基因携带者。

人们可以想象用多种不同途径来进行常规的人群普查，从而鉴定CF基因携带者。一开始，最有效的途径可能是在检测前对被检测者进行教育，建议所有计划在短期内建立家庭的年轻女性进行此项检

测。在管理式医疗模式下，将CF筛选项目作为一项常规检测并不是十分困难的事。如果我们假定25个白人女性中有一个是携带者，那么我们可以合理地期望大约28个白人女性中有一个会在突变检测中发现是阳性（这两个数字不同是因为这项检测不能检出10%的携带者）。检测的另一阶段则是对检测为阳性的女性的配偶进行CF基因检测。同样，这些男性中大约28个人中有一人可能被发现是CF基因突变的携带者。

让我们假设一个大规模管理式医疗组织采纳了上述CF携带者筛选计划，并且一年内有1万名20～30余岁的女性参加了检测。通过检测会发现她们当中有360名携带者。在她们的360名丈夫中间，又会检出大约13名携带者。这样，通过进行10 360次检测，这个管理式医疗组织可以鉴定出13对夫妇，他们生下患囊性纤维化的孩子的概率为1/4。如果没有这一计划，这13对夫妇的初生儿中，可能会有3～4个患有囊性纤维化。

怎样判断进行人群普查以鉴定CF基因携带者的工作是否值得呢?假设用来检测、宣教和建议每一个决定检测自己或配偶的CF携带状态以及随访高危夫妇的花费大约为100美元，鉴定4个患病胎儿的各项费用之和大约为100万美元或者每例25万美元。若将因避免生下第二个患病孩子而节省下的开支算在其内，那么检测一个患囊性纤维化胎儿的费用相对还是较低的。何况因耽误治疗而生下第二个患病孩子的案例屡见不鲜。这样看来每例花费现在接近10万美元，这依然十分昂贵。除此之外，或是因为宗教信仰，或是由于治疗囊性纤维化的巨大进展给人们留下了深刻印象，有约1/3的夫妇因这些原因而不会对高危妊娠采取预防，也不会去流产病胎。

从上述简短的数字分析就可以发现这样一个事实：除非DNA检

测单价降低20%～50%，否则我们不可能筛选数百万的美国年轻人来鉴定CF突变携带者。反对这个预测的王牌其实是“渎职诉讼”——只要一对生下患有囊性纤维化孩子的夫妇可以控告医生没有提醒他们进行携带者检测，那么CF检测就会迅速地普及开来。20世纪70年代末期和80年代早期，诉讼或者害怕惹上官司就曾经大大加速了推广唐氏综合征（先天愚型）和脊柱裂产前检查的步伐（参见第8章）。

也许不到5年的时间（几乎肯定不到10年），DNA分析成本就会下降至原来的10%～20%，而且还会持续降价。可以肯定的是，DNA检测将会发展成为一个分析系统，后者能够分析每一份血样中的成千上万项指标，而无需了解被检测的人是为什么来做检测的。事实上，由于自动化水平的提高，对一份样本分析成千上万个指标要比仅分析几个指标更加容易和经济。

假设CF突变人群普查最终对于每份样本成本只需几美元或更少，寻找高危夫妇的花费和收益比将变得非常引人注目。这样一来，鉴定那些高危夫妇并同他们商谈关于疾病的性质和他们的家庭计划，才可能具有经济学意义。这种情况让许多生物伦理学家和残疾人群深感不安。他们害怕当技术费用不再成为广泛应用的障碍时，社会经济力量会驱使消费者使用DNA检测，而那些检测为阳性的人会避免高危妊娠或选择流产患病胎儿。一些人认为这就是一种所谓的“优生学”（参见第23章），并且警告人们要警惕社会政策的倒退。

在生物伦理学家的圈子中，流传过一个杜撰的故事：健保组织的官员告诉患囊性纤维化孩子的父母，如果他们决定要另外一个孩子，只有母亲做了产前CF基因检测，健保组织才给这个孩子提供保险。

20世纪90年代早期，我曾接受一对夫妇代表的询问，这对夫妇报告说收到这样的威胁。我被告知一个健保组织医生确实曾经强烈地建议一名有患囊性纤维化孩子的女士在将来怀孕时做产前检查，但这位女士感觉这个建议受到不能得到保险的威胁。健保组织在接到一位顾问遗传学家的电话后赶紧将自己与任何强制行为撇清关系，哪怕只是一点点。

通过人群普查来鉴定CF突变携带者的做法，引发了十分棘手的有关选择性堕胎的伦理问题。为高危夫妇提供基于DNA的产前诊断，如果胎儿患病，他们就可以选择终止妊娠的做法是否正确？即使有关妇女从1973年开始享有的这类隐私权的法案（罗诉韦德案）可以支持这个观点，很大一部分美国人是反对这样做的。1997年，《今日美国》（USA Today）进行了一项有819人参加的民意调查，49%的人认为利用产前检查来发现并流产患囊性纤维化胎儿的做法是不道德的。在许多人的观念中，因不想要孩子而作出终止妊娠的决定与由于不满意孩子的预期状态而终止妊娠的决定相比，人们更愿意接受前者。

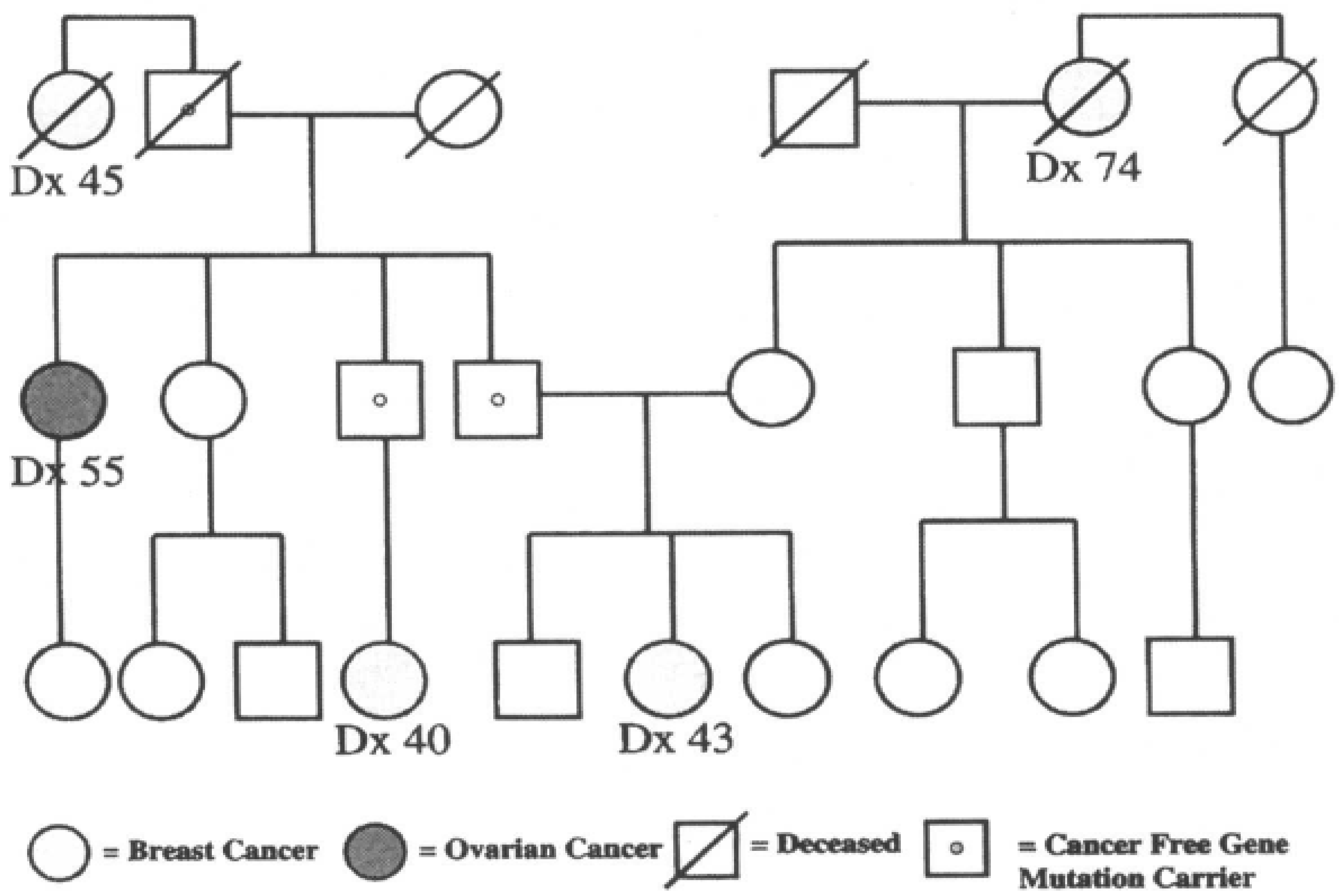
是否有一些夫妇在了解到他们所怀的孩子注定会患有囊性纤维化而终止妊娠呢？答案是肯定的。对没有囊性纤维化相关经历的年轻人进行调查表明，2/3的人会在这种情况下选择终止妊娠。另一方面，对已经有一个患囊性纤维化孩子的夫妇进行调查发现，少于1/4的人会选择流产患病胎儿。随着囊性纤维化治疗前景的改善，选择终止妊娠的人还会减少。

没有囊性纤维化家族史的年轻夫妇是否会主动进行携带者检查？如果被证明是携带者，他们是否会避免这种1/4概率的高危妊娠呢？他们可以有很多方法来规避这个风险，包括不要孩子、领养、利用捐献的卵子或精子、接受着床前遗传学检查（preimplantation genetic diagnosis, PGD）

等。在PGD中，将针对在试管中用这对夫妇的卵子和精子所获得的8个胚胎细胞中的一个进行CF突变检测。这项技术可行是由于实验室可以将那个细胞的CFTR基因成百万扩增并用于突变筛选。如果胚胎中没有CF突变（即没有继承2个CF突变），就可以将这个胚胎用如同治疗不孕症一样的标准技术送回母亲体内。受精卵“着床前诊断”的前景似乎非常之好，但花费也相当昂贵，而且在目前这个阶段实验结果的准确性还不能完全确定。并且只有孕妇同意进行羊水诊断以确认胎儿没有2个致病等位基因时，医生们才能进行这项检测。当然，必须保证医生们不会强迫进行检测。

人群普查是否会显著地降低患囊性纤维化胎儿的数量呢？越来越多的研究表明，一旦人们了解囊性纤维化的相关知识，知道其遗传学过程并已有高质量的检测方法，相当数量的女性会主动要求进行检测。但是，我们还没有证据表明大规模人群普查会对患这种疾病的孩子降生数量有什么样的影响。若干较大的管理式医疗机构已经开始对年轻女性提供常规的CF基因筛选，但还是不清楚这样的检测会以怎样的速度或深度推广开来。

囊性纤维化携带者检测很可能是第一批基于DNA的检测手段之一，这些检测也许会被用于大规模人群普查，为即将生育孩子的父母建立一种早期预警系统。然而，遗传学检测跟选择性堕胎之间紧密相连的事实将持续深远地影响着许许多多的人，也给分子医学笼罩了一个巨大的阴影。



一个有遗传性乳腺癌和卵巢癌家族的家系图。（浅色圆圈——乳腺癌；深色圆圈——卵巢癌；斜杠——已故者；图形中心小点——非致癌基因突变携带者）

18. 乳腺癌
知情的负担

基因与癌症

翻阅莫莉·菲茨帕特里克（Molly Fitzpatrick）的家庭相册，你很快就会对其强烈的家族相似性感到震惊。从外祖母到母亲再到女儿，从夏日的野餐到圣诞节清晨，一张接一张的照片记录了她们晶莹的眼睛、白皙的皮肤、棕色的头发、开心的笑容以及优雅的姿态。这上百张照片（有些差不多有一个世纪了）反映了这个家族从一名不文的移民一步步崛起的历程，他们的子孙后代正享受着美国中产阶级舒适的生活。然而，相册总是记录美好的时光，瞬时的镜头不会告诉我们背后的故事。只有当莫莉停下来并指着某张照片深情地追忆往事时，我才真正地开始了解她的家族沉重的负担。

在上4代人中，莫莉母亲家族已有7位女性罹患乳腺癌，两位已经死于卵巢癌。这9位女性中，只有一位活过60岁，而大多数在50多岁就去世了。目前，仅有两位幸存者——莫莉的母亲伊丽莎白（Elizabeth）和姨妈凯瑟琳（Kathleen）。眼看着母亲和一位姐姐离开

人世，现年 70 岁的凯瑟琳相当早期就已经作手术切除了两个乳房。大约 20 年前，预防性乳腺切除术还是极少采用的手术，凯瑟琳费了好大劲才说服外科医生做这个手术。伊丽莎白在乳腺肿块还很小时就发现了问题：她在 15 年前做了乳房切除手术。

在美国，每年约有 15 万名女性被诊断为乳腺癌，还有约 2 万人得知自己患有卵巢癌。每年大约有 4 万名女性死于乳腺癌，1 万多人死于卵巢癌。妇女一生中患乳腺癌的概率约为 1/9，但必须记住大多数发生于老年女性。对于一般人群，到 50 岁患乳腺癌的概率“仅为”大约 2%。妇女一生中患卵巢癌的风险为 1/65，而且大多数病例是 60 岁以上的老年女性。患有这两种癌症之一的女性中，大约 5% ~ 10% 的人有其中一种或两种癌症的极显著的家族史。

一个世纪以前，医生们就开始记录那些有大量癌症患者的家族。几十年前，这样的报道并没有引起人们的重视，仅仅被视为医学奇闻而已。然而，随着人类预期寿命急剧地攀升（从 1900 年开始，美国出生的白种女性的平均预期寿命从 45 岁上升到 78 岁，而且还在继续增加），我们对老年性疾病的了解增加，以及病理学和遗传学知识的增长，很大一部分乳腺癌和许多其他癌症发生在那些生而具有某种遗传特征的人们身上的证据也在不断增加。

在分子水平上，每一种癌症都是一种遗传疾病。我们能了解到这一点，得益于过去 25 年间许多科学家的工作，他们发现并阐明了两类基因，分别称为致癌基因和抑癌基因。几十个致癌基因编码的蛋白质在细胞表面的关键位置发挥作用，并控制细胞的生长和分裂。它们启动了级联分子信使，这些分子信使到达细胞核内并指挥某些基因来进行细胞复制。当致癌基因正常工作时，它们可以协调人类生长的各个方面、损伤组织的重建以及死亡细胞更替等。但当致癌基

因不能正常工作时，它们所产生的生长因子将导致细胞大规模的过度增殖，这是癌症的基本特征。在大多数情况下，这种过度增殖的信号还不足以导致癌症。要成为肿瘤的建群细胞，细胞还必须克服正常情况下限制其生长的抑癌基因和抑癌蛋白的作用。

当某个细胞在以不同方式调控细胞循环（细胞分裂的时间和速率控制）的若干不同基因上积累了足够多的突变时，细胞就会疯狂地复制。一旦这些突变显著地破坏了调控循环系统，一些后代细胞就会因生长程序化错误而开始转移（逃离并迁移到身体的其他部位），使得患者死于转移癌的危险大大增加。

大多数情况下，致癌基因和抑癌基因（目前已经鉴定了几十个）的突变在个体与生俱来的 DNA 中并不存在，它们是生命过程中发生于各种组织细胞中的体细胞突变。人体的许多细胞（特别是那些暴露于外部的细胞，如肺和直肠中的细胞）通常需要通过分裂来替代那些在正常生理活动中死亡的细胞。细胞在分裂时会将其 DNA 的一份拷贝——包括任何新近获得的突变——传递给两个后代细胞，后者在适当的时候可能再传递给它们的子代细胞。这些以几十亿计的子代细胞（人体内的细胞是以 10 万亿计的）中的若干细胞会再获得其他基因上的附加突变。随后，其中一些会将更大的突变负载传给它们的后代。如果一个细胞遗传了一套适合的突变细胞，它就有可能成为肿瘤细胞群的建群细胞。对于某些癌症，我们现在已经了解其发展的详细过程。20 世纪 90 年代中，由约翰·霍普金斯大学医学院福格尔斯坦（Bert Vogelstein）博士领导的研究小组发现了在直肠癌发病时一定会发生的突变基因。

没有人能确切地知道大多数体细胞突变的原因，但我们还是有一些较为合理的假说。例如，在肺癌发生中无可辩驳的证据表明，直

接地和反复地接触香烟烟雾中的化学物质最终将损坏关键的基因。普遍的流行病学证据表明，高脂肪饮食是直肠癌的危险因素之一，且或多或少也是乳腺癌的危险因素。事实上，一些著名的肿瘤流行病学家认为，吸烟和高脂肪饮食导致的癌症占到美国所有癌症（不包括皮肤癌）的2/3。如果这个比例成立，那么其他主要的怀疑因素没有一个能够真正构成病因饼图中最大的一块。例如，尽管所有注意力集中于低水平辐射，事实上我们都长期暴露在这样的慢性辐射之下，通常认为它仅导致所有肿瘤致死人数的2%。

尽管人们对工作环境中化学物质的暴露问题倍加注意，但流行病学证据表明，它仅导致较少的癌症种类，同样大约相当于所有肿瘤的2%，这比发生在19世纪和20世纪初的病例要少得多。事实上，最有力的化学暴露导致癌症的证据是在近乎两个世纪以前观察到的。19世纪早期，英国医生波茨（Percival Potts）爵士发现打扫烟囱的年轻男子常罹患阴囊癌，这是由于皮肤长期暴露在煤焦油下所导致的。另一个记录在案的职业癌症实例是，在制作手表的发光表盘（一项已经废弃很久的工艺）时，暴露在放射线下的工人中患甲状腺癌者剧增。如今，我们要感谢良好的防泄漏系统，否则现代工业社会的工作场所中所能发现的成百上千的有害化合物会导致比50年前要多得多的癌症。在贫穷国家，还有许多非常危险的工作场所，患职业癌症的风险也许还是很高。

大多数遗传性肿瘤（像发生在莫莉·菲茨帕特里克家族中的一样）是先天具有某个抑癌基因上的性细胞系突变的个体，其体细胞突变（在某个器官中细胞的DNA变化）累积发生的。由于性细胞系的变化从怀孕那一刻起就已存在，所以它存在于身体内所有细胞的DNA中。其实，具有性细胞系突变的人在生命之初就比其他人向癌

症靠近了一大步。这就是为什么遗传性肿瘤的一个典型特征就是它们在较小年龄段有可能突然发生。的确，人们就是通过对两种小儿癌症——视网膜母细胞瘤（一种眼部肿瘤）和肾母细胞瘤（Wilm's tumor of the kidney）的研究部分阐明了抑癌基因的概念。

BRCA1 与 BRCA2

1989 年，由玛丽-克莱尔·金（她后来去了加州大学伯克利分校）领导的研究小组通过对许多像菲茨帕特里克一样的家族进行艰苦研究之后发现了可靠的证据，表明人类 17 号染色体的长臂上有一个基因，该基因如果发生突变将会大大增加妇女一生中患乳腺癌和卵巢癌的可能性。这一消息引发了一场激烈的寻找和克隆该基因的竞赛。由麦利亚德基因科技公司（Myriad Genetics）的什科尔尼克（Mark Skolnick）领导的研究小组终于在 1994 年赢得了这场胜利。当时，麦利亚德公司还是盐湖城一家刚刚起步的生物技术公司。从那以后，人们采用同样的研究策略发现了第二个导致乳腺癌的基因。而且，在未来的几年中，似乎还会发现更多的基因。这两个已经发现的基因分别称为 BRCA1 和 BRCA2，所有遗传性乳腺癌和卵巢癌中一半以上与它们有关。有趣的是，分子遗传学家现在往往在他们还不清楚某个基因在细胞生命周期中的作用之前就发现了致病基因。的确，我们还不知道 BRCA1 和 BRCA2 所编码蛋白有什么功能，但这些秘密会很快被破解。

尽管人们还在收集和整理数据，但已经比较清楚的是，有害的 BRCA1 突变的携带者在一生中患乳腺癌的概率为 50% ~ 70%，在 50 岁以前患乳腺癌的概率为 30% ~ 50%。换言之，她们在生命早期患乳腺癌的风险大约是一般妇女的 15 ~ 20 倍。也许更加明显但很少有

人讨论的是，她们患卵巢癌的风险也远远高于一般人群。BRCA1 突变基因的携带者一生中患卵巢癌的风险可能高达 1/6，大约比一般人群高 10～15 倍。因此，让携带有害突变基因的女性知晓其患卵巢癌的风险极为重要。事实上，它甚至比乳腺癌的风险更大。大多数女性已经高度意识到乳腺癌的普遍性，了解简单的早期检查方法（自我检查和定期 X 光检查），并意识到它是一种可治疗疾病，患者生存时间也在不断延长。一般来说，女性对其患卵巢癌风险的了解就要少得多。尽管还未完全证实，但人们认为携带 BRCA1 突变的女性切除卵巢后也许会大大减少将来患卵巢癌的可能性。其实，这种外科手术不会完全消除这种风险，因为 5%～10% 的卵巢癌来源于在骨盆侧壁附近生物学上相似的细胞，它们在卵巢切除时不能一并摘除。

1996 年，麦利亚德公司开发了世界上第一个准确读取某个基因 DNA 序列的实验室检测技术。利用高度自动化技术，科学家们从高危个体的血样中抽提 DNA，检测这两个基因编码序列中的大约16 500 个碱基对，以寻找碱基对变化。这一新的令人惊奇的检测技术在一份样品中分析的 DNA 碱基对数量远远多于 20 世纪 70 年代中期世界上所有实验室分析的数量，它给像莫莉 · 菲茨帕特里克这样的人带来了新的希望和极度的困惑，也加剧了有关这项检测是否符合患者最大利益的政策辩论。在未来若干年中，我们当中成百上千万的人都要面临这样一个难题——莫莉将是最早的人之一——她应当知道自己是否携带一个易患癌症的突变基因吗?

1982 年，莫莉的母亲伊丽莎白在 48 岁时患上乳腺癌。然而，伊丽莎白认为自己已非常幸运。首先，她的母亲（莫莉的外婆）在 38 岁时诊断为乳腺癌并在 39 岁时离开人世，所以伊丽莎白认为自己已经比母亲晚发病 11 年；其次，因为伊丽莎白经常仔细地检查自己的

乳房，所以她在肿块还很小时就发现了它并作了乳房手术，术后15年病情稳定；再次，她还没有患上对她来说十分危险的继发性乳腺癌或卵巢癌。最近，她摘除了两侧卵巢；最后，伊丽莎白认为自己幸运的是，她知道自己的BRCA1基因存在突变。作为第一批进行DNA检测的人，她将一个深藏着的家族猜疑变成了现实。伊丽莎白告诉我，她进行这项检测有两个原因。对于她自己，如果检测为阳性，就为作卵巢切除手术提供了充足的理由。更重要的是，她希望为她的女儿和儿子提供关于他们家族遗传有致癌风险基因的信息。即使她儿子的绝对风险比较低，但携带有BRCA1突变的男性比其他男性患乳腺癌的风险要大。早期研究表明，他们患前列腺癌的风险也很大。由于伊丽莎白有一个BRCA1突变，所以她将这个突变遗传给她的任何一个孩子的概率是1/2。

男性和女性均可携带突变的BRCA1、BRCA2并遗传给他们后代的事实造成了一种临床假象。在较多例子中，被证明有遗传性乳腺癌或卵巢癌的女性是她们家族中第一个发病的人，而突变可能已经在男性中间静悄悄地传播开来。这个突变可能起源于四代以前赋予一个男孩生命的精子细胞。这次妊娠生下的孩子长大成人后娶妻生子，将这个突变遗传给他的两个儿子。在下一代中，他的每一个儿子（没有一个患肿瘤）都有3个孩子——两个儿子和一个女儿。可能性最大的一种情况是，他的两个孙女中只有一个遗传了这个突变，而这个突变导致她在52岁时患上乳腺癌。然而，当这位女性向她的医生复述她的家史时，她很难提供表明她天生具有乳腺癌遗传因素的线索。

科学家们一般是通过研究那些规模较大并已有多人诊断为乳腺癌的大家族才能发现BRCA1和BRCA2基因。这些只不过反映了未

知领域的冰山一角。随着我们认识的增加，也许会发现乳腺癌和其他癌症遗传造成的风险在一定程度上比我们所想象的要高，但这种风险分布在许多不同的基因中，其中一些对所患疾病的影响只占很小一部分。环境因素在乳腺癌发生中的作用应该很高，但目前人们还了解甚少。

莫莉的母亲决定第一批进行癌症风险检测的决定深深地影响了莫莉。结果表明，莫莉有50%的可能继承了一个导致她母亲患乳腺癌的那类基因。她在任何时候都可以去弄清楚自己在生命之初投掷这枚特殊的遗传学硬币时是输还是赢，但她对于是否去作检测一直十分苦闷。一方面，了解自己是否携带BRCA1突变基因有着巨大的诱惑。如果莫莉不是携带者，那么许多令她烦恼的担心就会云消雾散：她将不再害怕会像她的一位姨妈一样过早地死于卵巢癌；她也将不再考虑是否应该将健康的乳房切除以减少罹患癌症的风险；她更将不再担心将来她有孩子时，是否会把易患癌症的基因遗传给孩子。

如果她进行检测而且结果表明她确实从她母亲那里遗传了突变基因，会发生什么呢？她通常可以压抑住的所有担心会迅速迸发。老问题会呈现出新的紧迫性：是否应该考虑做乳腺切除术呢？确实有一些公正而有说服力的证据表明手术可以有效挽救BRCA1或BRCA2突变基因携带者的生命。1996年，Mayo临床中心的研究人员哈特曼（Lynn Hartmann）博士发表了一项研究结果，她调查了那些为治疗已存在癌症切除一侧乳房，同时为避免将来患癌症而切除另一侧乳房的妇女。通过比较，哈特曼博士发现在将两侧乳房切除的研究组中乳腺癌导致的死亡要少得多。这是第一个预防性外科手术可以挽救生命的证据，但它只是一项回顾性研究，还难以让一些科学家信服。

让我们想象一下决定是否进行预防性手术的难度。如今，很少有女性主动请求这样做，而且很少有外科医生建议做这一选择，主要是因为他们相信通过仔细地随访高危女性，就可以较早地发现乳腺癌并可治愈。另一方面，越来越多的医疗中心不断向携带有害的BRCA1基因突变的女性提供切除两侧卵巢的外科手术，因为目前对这些女性还不可能早期发现卵巢癌并治愈它。莫莉今年30岁，将在近期结婚，她希望在随后4年内生两个孩子。如果在可以使她避免手术的化学防御手段方面仍然没有重大突破的话，她计划在40岁之前将两侧卵巢切除。

搜寻可能使携带者易患乳腺癌和卵巢癌的基因可以解释一个古老而又令人迷惑的现象。阿什克纳济（Ashkenazi）犹太女性（美国大约90%的犹太人是阿什克纳济人的后裔）患乳腺癌的概率要高于平均水平。多年来，这些较高概率被归结于他们在饮食或生活方式中的未知因素。我们现在知道，原因大部分是属于遗传性的。BRCA1基因的两个突变和BRCA2基因的一个突变在阿什克纳济人中比较常见。总的来说，每一个阿什克纳济犹太人先天具有这些突变之一的概率为1/40。从遗传学角度来看，这些突变在这一人群中的高度流行可能是由于3个因素综合作用的结果。首先，因为阿什克纳济人是一个相对较小的族群，他们在大多数历史时期都倾向于家族成员间婚配（遗传学上称为同族通婚），可能使一些随机产生的突变遗传下来。其次，因为这些突变通常在携带者有了孩子之后才导致疾病，对生殖适合度（每个人所具有的传递其基因的可能性）没有什么负面影响，从而这些基因不会被排除在基因库（gene pool）之外。最后，由于这3个突变如此普遍，所以甚至有可能在一个人生命的前40年间，它们会带来一些目前还不完全清楚的益处。

由于仅用3个突变就可以解释在阿什克纳济人中出现的大多数乳腺癌遗传风险，所以开发一种费用较低、针对阿什克纳济犹太人的DNA检测手段在技术上是很容易实现的。然而，直到目前为止，仅有很少的人去进行这项检测。由于没有哪怕是最简单的医学干预手段（如服用有少量副作用但可以降低携带者风险的药物），而且很少女性愿意做双侧乳房切除手术，所以许多犹太妇女正在讨论这样一个问题：知道自己确实携带这3个突变基因中的一个是否有好处？既然乳腺癌是所有妇女都面临的危险，而且，只要坚持使用目前已建立的监测技术，就能在较早阶段诊断出大多数乳腺癌患者，那么为何不采用全面监测的方法尽早发现乳腺癌呢？这个办法的确很好，但它并不能解决BRCA1携带者也具有较高患卵巢癌风险的问题。目前，对卵巢癌还没有很好的监测系统。卵巢癌是一种内脏疾病，在大多数情况下仅在疾病晚期才被诊断出来，而患者多在5年内就会死去。如果某位妇女有明显的乳腺癌家族史（像莫莉家族一样），而且她可以清楚地知道自己患乳腺癌和卵巢癌的风险，那么上述信息就可能具有很高价值。

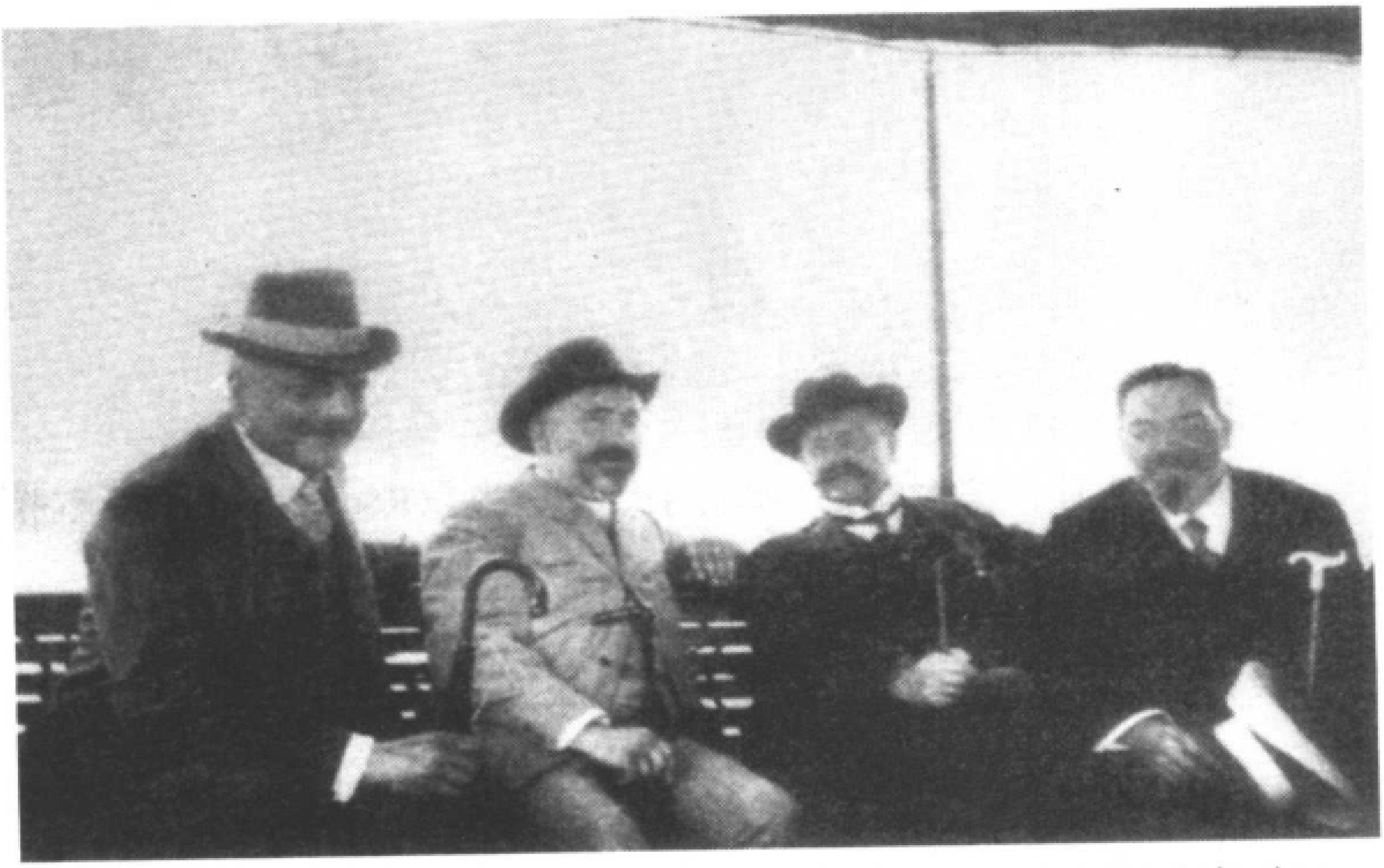
许多有乳腺癌家族史的女性经常提及的另一个主要忧虑[也是“乳腺癌国家行动计划”（National Action Plan on Breast Cancer）所关心的]是，当一个健康个体发现她携带一个乳腺癌相关突变基因时，她和她的亲戚是否会遇到健康和人寿保险方面的问题。对遗传歧视方面的担心是可以理解的。在美国，遗传学概念在20世纪上半叶的大多数时期都被误用，导致大约6万智力迟钝的人被强制绝育，而国家移民配额对那些被认为是相对优等种族的人放开（参见第24章）。基于种族和性别（均由遗传决定）的社会经济歧视今天仍有市场。癌症患者很难得到支付得起的健康和人寿保险。

有什么证据表明，美国的健康人会因为遗传测试显示其有罹患严重疾病，抑或生下有遗传疾病的孩子的高风险，而被拒于健康保险之外，或被索要更高的保险费吗？一句话——基本上没有。1992年和1996年，波士顿的一个研究小组发表了有关各种遗传疾病高危家族的调查报告，说明有相当大的一部分人被排斥在健康保险之外。然而，由于作者没有联系保险商来研究他们那方面的情况，所以不可能证实客户方面的说法。发表于1992年的报告吸引了大量媒体的注意力和公众的兴趣。从那时起，我经常搜寻在健康保险业界确切的遗传歧视证据，但没有结果。与我交谈的保险界人士否认有任何这样的惯例。他们指出：（1）几乎所有的健康保险都是基于群体的，所以任何单一个人或家族的健康在很大程度上是互不相干的；（2）要求人们去进行遗传学检测来作为他们保险申请的一部分的花费还相当高（至今为止），故无法实际操作；（3）一旦被抓住有遗传歧视的把柄，那将是公司在法律和政治上的自杀行为。

采用DNA检测技术来发现某人是否具有乳腺癌或其他癌症特殊风险的时代才刚刚开始。迄今为止，很少有证据表明携带BRCA1或BRCA2突变或导致其他癌症风险基因的人在获得健康保险方面存在任何困难。事实上，唯一的一项针对那些大量的已参加由麦利亚德公司提供的BRCA1/2检测的女性的调查表明，绝大多数人表示她们很高兴接受检测并且未因检测而受到任何经济歧视。这项调查是由与这个公司无关的研究人员进行的。目前，大多数美国人获得健康保险的途径要么是通过联邦资助的项目[如联邦医疗保险（Medicare）或医疗补助计划（Medicaid）]，要么是通过雇主的团体健康保险计划。1997年8月1日，美国联邦健康保险简便性和说明义务性法案（HIPAA）正式生效。该法案明确禁止团体性医疗保险将预测性的遗

传信息定义为“预先存在条件”（后者赋予保险商在某种特殊情况下可以不予兑现保险达18个月）。1997年夏天，克林顿总统强烈赞同将一项防止遗传歧视的法案放进国会议程。目前已有若干法案摆在国会面前，如果实施的话，将拓宽HIPAA所提供的保护范围。HIPAA所提供的保护以及禁止医疗保险业利用预测信息设限的州法案数目的持续增加（到1999年末至少已有30个）均表明，我们的社会已经做了一件很好的工作来阻止可能出现的新型歧视。

不过，新的问题已经出现。宣传团体、生物伦理学家、律师和一些权威科学家都指出遗传歧视存在潜在威胁，以至于许多有家族史表明他们可能携带有像BRCA1或BRCA2一样突变的人向医生倾诉说，他们之所以不愿接受预测性检测，主要是怕受到歧视。即使很少有直接证据可以证明人们心存恐惧，但如果这种观点不改变的话，它将成为事实。我们希望在未来两三年内通过法案的实施，人们会逐渐打消疑虑。如果不这样做的话，我们可能面临一个可悲的状况，那就是人们仅仅是因为害怕受到歧视而拒绝进行DNA检测，拒绝可能最终解决癌症威胁从而挽救生命的策略。



（由左到右）阿尔茨海默，克雷珀林，高普（Robert Gaupp），以及尼斯尔（Franz Nissl）。［经波伦许可翻印，1993 年，慕尼黑的路德维希-马克西米利安大学（Ludwig-Maximilians-University）精神病医院的霍夫医生（Dr. Paul Hoff）摄］

19. 阿尔茨海默病
你属于高危人群吗?

1994 年 9 月，美国前总统罗纳德 · 里根（Ronald Reagan）宣布他患上了阿尔茨海默病（以人名命名疾病时应避免使用所有格）。这是他亲自发表的最后一次公开声明。从此，他身边的人不再轻易讲话，但他看起来急剧衰老。里根不再以他标志性的、令人微微震惊的方式向他的仰慕者致意了。他不能与人交谈而且也只能认出周围的一小部分人。他的记忆力严重受损。正因为这样，除了他最亲密的几个朋友，南希 · 里根（Nancy Reagan）不允许记者或其他人前去拜访。盖普*困居在位于贝莱尔的家中，他所珍爱的位于圣伊内斯山的牧场也在几年前卖掉了。不幸的是，情况还是越变越糟。

阿尔茨海默病始于记忆力和其他认知技能在不知不觉间丧失，并最终导致患者卧床不起、不能自制、不能说话、几乎不能认出家人和朋友，而且日常生活完全不能自理。衰竭过程虽然缓慢但不可逆

---

* 里根的绰号，源自他主演的电影《盖普》（The Gipper）。——译者

转，对爱他的人来说也极其痛苦。唯一可能安慰的是患者在生命结束前已意识不到自己患病的程度。

我第一次临床接触晚期阿尔茨海默病患者时还是一个医科学生。我当时正在辅助一位住院医生对一位发高烧的男子进行诊断性检查。当我们准备做腰椎穿刺（对不明原因的痴呆进行标准诊断检查的一部分）时，这位住院医生反复地叮嘱患者别动，患者不断回应说“好的”。就在这位年轻的医生成功地将4英寸长的穿刺针插入腰椎管时，患者突然站起来，光着身子跑出房间，那根穿刺针在他的背后上下晃动。我们立刻去追赶。为了安全起见，我们在两位护士的帮助下限制了他的身体活动。这名患者并非难以管束，只是他不能记住给他的简单指令，哪怕才数秒钟的时间。

罗纳德·里根是大约8百万患阿尔茨海默病的美国人中最著名的一位。不太为人所知的是，他的兄弟尼尔（Neil）在1996年12月去世时已患有晚期阿尔茨海默病，而他们的母亲内莉（Nellie）可能也患有这种疾病（尽管对这种疾病的认识已不再像以前那么少，但我们还是不能肯定诊断一定正确）。里根家族的问题强调了重要的一点——这个在老年人中非常普遍的疾病通常具有家族性，而且很多病例的发生是由遗传倾向决定的。

历　史

第一位被诊断为阿尔茨海默病的人是一名德国中年女性，她从51岁起开始遭受严重的记忆丧失痛苦。43岁的神经学家和精神病专家阿尔茨海默（Alois Alzheimer）对她随访了数年。后来，阿尔茨海默到慕尼黑工作。当这名妇女在1906年去世后，阿尔茨海默获得其家人允许，进行了尸检并研究了她的脑组织。一年后，他发表

了一篇短文，描述了她所患的严重痴呆症状（她死前已丧失了讲话能力），并推测她的病是由他所见到的一种分散在她脑细胞中的非常见物质所导致的。阿尔茨海默是一个非常敏锐的观察者，他最原始的病例报道中清晰地描述了斑块和纤维缠绕。今天，在显微镜下观察这个疾病仍然靠这些特征。由于缺乏特定的生物化学标记，而且痴呆原因很多，所以只有通过尸检才能明确无误地诊断这种疾病。

1907年，人们已能描述老年痴呆，即在其他方面健康的老年人和年龄非常大的老年人中观察到的痴呆的病理学特征。医生们认为大多数病例的发生是由于血管疾病（动脉硬化）所致。他们也意识到痴呆偶尔也会发生在许多较为年轻的四五十岁的成人身上，并无明显原因，但一直到阿尔茨海默研究之前，还没有人专门分析过这些人死亡后的大脑组织。

克雷珀林（Emil Kraepelin，当时世界上支持精神病学生物观的领导者，第一个研究精神分裂症的精神病学家，也是阿尔茨海默的导师之一）在1910年总结了阿尔茨海默的工作，认为他描述了一种独一无二的“未老先衰”型痴呆。克雷珀林建议将这一临床疾病以他学生的名字命名以示表彰。克雷珀林强有力的建议使得这个荣誉归于阿尔茨海默。不幸的是，阿尔茨海默因患风湿性心脏病于1915年去世，年仅51岁，而当时的第一次世界大战使得大多数医学研究被缩减，战后也没有人能重新拾起他开创的工作。在阿尔茨海默所描述的疾病再次引起人们认真的科学思考之前，已有两代人与其擦肩而过。英国神经病学家R·D·牛顿（R. D. Newton）在激发对未老先衰型痴呆新的兴趣方面发挥了一定作用，他在1948年撰写关于阿尔茨海默病综述时悲叹道：“40多年来在解决这个问题方面几乎

没有任何进展。”

这一断档完全可以理解。从1910年到1950年这段时期，医生们面临着许多其他更为紧迫的临床问题。在20世纪早期，美国和西欧的平均预期寿命还小于50岁。结核（众所周知的白色瘟疫）排在死亡原因的第一位，儿童死亡率很高，生孩子也可能危及生命。链球菌肺炎每年导致成千上万的人死亡。老年疾病和残疾在美国、欧洲的医疗中优先等级不高。老年病学还没被视为一门医学专科。由于很少有人去研究老年人，因而现在我们所知道的大多数老年疾病在当时都被视为正常的、不可避免的。假设不幸发生，那也是上了年纪的缘故。

阿尔茨海默病成为拥有巨大比例的公众健康问题是20世纪医疗取得巨大进步的直接结果。20世纪30年代，公众健康迅速得以改善。步入30年代晚期时，抗结核药物和公众健康措施的联合作用迅速降低了肺结核的致死率。随着在20世纪40和50年代抗生素的发现以及疫苗的发展，儿童死亡率急剧降低。美国人的平均预期寿命在50岁的基础上增长了20岁，这一增长幅度不同于历史上任何时期，并且在将来也不可能再有。突然间，美国和欧洲的许多人都步入了老年。到20世纪50和60年代，癌症、心脏病和中风逐渐被提到了国家健康的议事日程上来。即便如此，痴呆在很大程度上还是被认为是年龄增长的结果，而不是一类可以诊断和治疗的特殊疾病。

尽管我们对阿尔茨海默病了解甚少，但上世纪中叶我们已经认识到有关这个疾病的两个有趣方面。关于有许多成员患早发性痴呆的家族的一些报道，见诸于20世纪30和40年代的德国和英国医学文献，并第一次提出了遗传倾向问题。此外，通过比较早发性疾病在同卵和异卵双生子间的流行性差异，卡尔曼（Franz Kallman，研究复

杂疾病遗传因素的先驱）发现了很有力的遗传风险的证据。另一个重要的进展是通过对那些死于该疾病的年龄较小的人的脑组织损伤与来自老年痴呆人群的脑组织样本进行比较，神经病理学家们并未发现什么差异。几十年来人们都认为这两组人群患的是不同的疾病，而这个证据表明他们患的却是同一种类型的疾病。

20 世纪 50 年代末期，人们进行了首次初步但并不成功的尝试——应用基因连锁分析探讨阿尔茨海默病在很大程度上受到遗传倾向影响的假说。当时一位研究人员下了一个极冒险的赌注，认为患该疾病的风险可能在一定程度上与某种特定的血型相关。1960 年，第二个不成功但鼓舞人心的工作是检测这种疾病是否可以与 MNS 红细胞抗原系统中的某个血液指标相关联。这项研究是由一位医生进行的，他本人就是一个少见疾病家族的成员，这个家族中患该疾病的风险似乎受一个显性基因的影响。

1969 年，西瓦基金会召开了一个国际研讨会来评估人们关于阿尔茨海默病的了解程度，重要的转折点终于来到了。这个会议有助于人们重新定义该病为一种特殊疾病，而不是一种衰老现象。神经病学家卡茨曼（Robert Katzman）从 20 世纪 60 年代就开始研究阿尔茨海默病的生化特性，到 20 世纪 70 年代他已成为倡议资助这个领域的领导者。他的努力十分及时。1974 年，美国联邦政府建立了国立衰老研究所（National Institute of Aging， NIA）。70 年代期间，公众对阿尔茨海默病的兴趣剧增，主要原因是医生和流行病学家越仔细研究这个疾病，所估计的其流行病学范围就越大。

1983 年，古塞拉（Jim Gusella）领导的研究小组的成功极大地鼓舞了人们应用分子标记来发现阿尔茨海默病致病基因的兴趣，古塞拉是美国马萨诸塞州综合医院的一名分子生物学家，他的研究小组成功

地将另一种神经退行性疾病——亨廷顿病（Huntington disease）的致病基因定位于人类4号染色体顶端的一个很小区域内。通过疾病基因肯定位于已经建立的DNA标记的附近来定位这些基因，在当时看起来只是梦想而已。由于人类基因组的规模如此之大，没有人认为古塞拉和他的同事有成功的机会。然而，原先似乎不可能的事突然间变成了现实。当他们快速取得成功之时，整个科学界都为之瞩目。一位名叫圣乔治-希斯洛普（Peter St. George-Hyslop）的医生和科学家马上着手在阿尔茨海默病上开始重复古塞拉的壮举。他去古塞拉的实验室做博士后研究，这样他就可以学习基因连锁分析。圣乔治-希斯洛普一直对几乎所有患有唐氏综合征（Down syndrome）的人最终都会患阿尔茨海默病这一现象感到好奇，而且他知道唐氏综合征患者有一条多余的21号染色体，于是他和少数几个人将注意力集中在相对较小的基因组区域。

为了验证至少有一个导致阿尔茨海默病易感基因隐藏在21号染色体上的假设，从1985到1986年期间，研究小组一直在勤奋地工作着，该小组包括圣乔治-希斯洛普、一位名叫坦齐（Rudi Tanzi）的年轻分子生物学家（他负责构建一张21号染色体的精细遗传图谱，为基因连锁分析提供了不可或缺的遗传标记）以及马萨诸塞大学医学院的神经学家波伦（Daniel Pollen，他一直从具有俄罗斯血统的阿尔茨海默病家族中收集数据和血样）。1987年冬天，他们几乎与其他三个研究组同时完成了这项工作，用很有价值的统计学证据表明21号染色体上确实存在着这样一个基因。与此同时，其他几个研究小组发现一个称作“淀粉样前体蛋白”（amyloid precursor protein，APP）的蛋白质编码基因同样也被定位于21号染色体上。由于阿尔茨海默在显微镜下研究已去世患者的脑细胞时发现细胞外斑块样物质是由过量

的淀粉样物质构成的，因而 APP 基因的突变至少会导致这种疾病部分病例的可能性颇具诱惑力。

1991 年 2 月，英国遗传学家哈迪（John Hardy）领导的研究小组首次报道了阿尔茨海默病可能是由于一个基因的突变所致。他发现在众多阿尔茨海默病家族中，有一个家族中该病的表现为一种常染色体显性遗传疾病。APP 基因的某个位点上有一个突变，它总是出现在患者的 DNA 上，而且一般不出现在未患病亲属身上。这个发现是解释为什么一些人患阿尔茨海默病的第一个无可辩驳的证据，其重要性的一个测度是该论文成为当年整个科学文献中引用率最高的文章！后来才清楚这个突变只能反映所有阿尔茨海默病病例中非常小的一部分（大约 1/200），即哈迪小组一直在研究的复杂但极不典型的家族。

20 世纪 90 年代早期，随着人类基因组图谱的整套参考标记的密度越来越大，发现罕见的阿尔茨海默病易感基因的前景越来越光明。从 1990 到 1994 年，在寻找那些导致罕见类型的阿尔茨海默病基因方面，基因定位研究进展令人兴奋。1992 年 10 月，华盛顿大学的舍伦贝格（Gerard Schellenberg）领导的研究小组报道，在阿尔茨海默病发病较早的 9 个家族中，他们发现了强有力的证据表明其中的 7 个家族在 14 号染色体长臂上的一个基因与该病相关。大约两年后，舍伦贝格和其他研究人员通过研究著名的伏尔加德裔（Volga German）的一批家族（他们在 18 世纪 60 年代从黑森地区迁入俄罗斯，并且普遍内部通婚），发现他们在 1 号染色体上有另外一个基因与阿尔茨海默病相关。到 1995 年为止，这两条染色体上的易感基因都已被克隆，对其蛋白质的功能研究也在进行之中。然而，这两个例子中提供临床信息和 DNA 样本的家族跟哈迪研究中的一样都不是典型的家族。直到 1993 年，还没有人猜到这个重要基因的位置，也还不能将这个基

因同数以百万计的人患阿尔茨海默病的风险增加的现象相关联。

apoE4

如同经常在科学界所发生的一样，不经意出现的新奇事物在新的研究中发挥了巨大作用。20 世纪 90 年代早期，生物化学家斯特里特迈耶（Warren Strittmayer）主要对胆固醇代谢和衰老现象感兴趣，他参加了由杜克大学医学院杰出的神经科学家罗塞斯（Allen Roses）领导的研究小组，罗塞斯多年来一直对晚发性阿尔茨海默病的遗传机制具有特殊兴趣。1991 年，罗塞斯小组报道说，晚发家族的基因连锁研究表明在 19 号染色体上有一个重要的易感基因，但这一观察结果一开始并没有在阿尔茨海默病研究界引发太大的兴趣，大多数人都致力于对那些不常见的、早发的家族进行遗传分析。当斯特里特迈耶得知 19 号染色体的某个区域有一个易感基因的统计学证据，他立刻意识到自己一直在研究的基因与此基因在同一个区域，这个基因编码的蛋白质称为脂蛋白 E（apolipoprotein E，apoE），它与胆固醇转运有关。由于胆固醇代谢缺陷可以导致冠状动脉疾病和中风，斯特里特迈耶和罗塞斯推测 apoE 基因的某个变异可能以某种方式影响大脑，使得该基因携带者易患阿尔茨海默病。

罗塞斯马上重新推敲这个假说。他问了这样一个问题，我们是否可以将阿尔茨海默病的表现和在人类发现的 apoE4 的 3 个等位基因（分别称为 E2、E3 和 E4）相关联。结果表明，先天携带至少一个 apoE4（大约是人群所有等位基因的 15%）拷贝的人，患阿尔茨海默病的可能性是那些先天携带 apoE2（所有等位基因的 7%）和（或）apoE3（所有等位基因的 78%）的人的两倍。罗塞斯的早期研究表明，人群中 2% 先天携带两个 apoE4 拷贝（15% × 15% 约为

2%）的人患阿尔茨海默病的可能性是那些携带两个 apoE3（人群中 62%）拷贝的人的 9 倍。 此外，那些携带 apoE4 的人一般出现症状的年龄要早于携带 apoE3 而发病的人。 罗塞斯小组指出，一个常见的基因突变体可以解释数以百万的人中大多数（至少是一半，也许是 2/3）存在患阿尔茨海默病风险的原因。

一旦从怀疑转变为兴奋，科学家们便开始争相验证罗塞斯的结果。 在大约两年多的时间内，全世界 90 多项研究证实这个联系真实存在。 随着知识的增长，apoE 基因 3 个亚型编码的 3 个略有不同的蛋白质显著影响着与阿尔茨海默病发病年龄相关风险的增长速率，这一点已很清晰。 正如罗塞斯在一篇文章中所指出的，如果人人都活到 140 岁，不管他们的 apoE 状态如何，都会得阿尔茨海默病。 然而，人们先天具有的一对特殊的 apoE 基因会显著影响这种疾病发生的时间。 apoE4 将淀粉样物质转运入脑细胞的辅助功能明显比 E2 和 E3 的效率要高得多，它会使人的细胞损伤程度迅速发展成阿尔茨海默病。 另一方面，如果某个人足够幸运，以至于先天具有 2 个 apoE2 的拷贝（低于 1% 的人），那么看起来他患早期阿尔茨海默病的风险很低。 具有两个 apoE4 拷贝的人一般会比那些具有 apoE2 和 apoE3 组合的人早 20 年患阿尔茨海默病。

两难的检测

几乎就在一夜间，有关 apoE 状态与患阿尔茨海默病风险之间的相关性知识成了医学界主要的伦理问题。 与很多其他遗传学研究所涉及的信息不同，人们仅通过一个已很完善的、广泛使用的和低成本的实验（apoE 检测一直以来被心脏学家用来研究高胆固醇水平患者的脂代谢）就很容易获得 apoE 的信息，而且很难限制它的应用。

然而，采用 apoE 检测来判定患阿尔茨海默病的风险仅仅是统计学上的一种可能性而已。毫无疑问，apoE 状态并不能等同于诊断，因而该方法也没有足够的确定性可以用于预测某个人是否会患阿尔茨海默病。更进一步地，对属于高危人群（如携带有两个 E4 基因拷贝）的一个人，即使他一定会患阿尔茨海默病，也不能贸然猜测其可能的发病年龄。

罗塞斯提醒医学界，没有任何的证据表明可以将 apoE 用于阿尔茨海默病普查，甚至不能用此对那些令人烦恼的家族进行目的性筛选。他们认为，这个检测最适合于支持对具有明显痴呆体征的人进行诊断。另一个可能的应用是将此应用于鉴定那些可以服用“忆能思”（tacrine）治疗阿尔茨海默病的患者。尽管这种药的药效还不能确定，但似乎其减轻记忆功能丧失的作用依赖于服用者的 apoE 状态。1995 年间，许多文章基本上同意其观点，但 2000 年官方表态还是不赞成用 apoE 检测进行风险预测。不过，还是有成千上万美国人（特别是那些有一位父母已经诊断为阿尔茨海默病的人）向医生们询问有关检测的情况，而且上千人已经进行了检测。apoE 检测问题现在已变成一个经典的案例。

我第一次接触这个检测是在 1995 年。我的一位朋友是一个身体健康的中年会计师，在过去几个月中，他一直在艰难地照顾患有阿尔茨海默病的父亲。我的朋友从《华尔街日报》（*Wall Street Journal*）上看到了关于 apoE 检测的报道，但当他要求他父亲的家庭医生为其父作检测时，医生回绝了这个要求，理由是不大可能获得有用的信息。我的朋友却不这样看，他首先想让父亲进行检测。如果他的父亲有一个或两个 apoE4 的拷贝，那么他也要去检测；如果他的父亲有两个 apoE4 拷贝而他只有一个，那么他患这种疾病的风险会相对较

低。同样，如果他的父亲只有一个apoE4拷贝（15%的美国人和50%的患阿尔茨海默病的人具有该拷贝），而他没有，他也可以认为自己的发病风险比父亲要低。

在上述例子中，他是正确的，但他忽视了许多其他重要的方面。例如，大约一半的晚发性阿尔茨海默病患者并不携带apoE4等位基因。此外，携带一个apoE4拷贝的人中有一半以上从未患阿尔茨海默病（可能有许多人是因为没有活得足够长）。即使我的朋友携带两个apoE4拷贝，也无法肯定他必将患病，也不能预测他在什么年龄发病。然而，如果证明他的apoE4基因是纯合子，那么他（也许还有他的家人）会从此认为自己终将患上阿尔茨海默病吗？这对个人的情绪、自尊心以及工作表现会产生什么影响呢？不甚理想的检测结果会使其焦虑和郁闷变成更为严重的抑郁吗？

其他问题也随之浮出水面。检测结果是否记录在我朋友的病历上取决于他怎样送受检血样以及打算怎样支付检测费用。如果证明他有2个apoE4基因拷贝，且告诉了他的妻子和孩子，他们会有怎样的反应呢？携带一个apoE4基因拷贝的报告对一个门外汉来说（如保险公司职员）就意味着他不能被列入一般的保险吗？人们可能会这样思考，除非检测结果意味着什么，否则为什么要去检测呢？这会影响他获得伤残或长期看护保险的能力吗？作为他的医生，建立一份其他医生看不到这些医学信息的病历是否合适呢？为了绝对保护其隐私，我可以用一个假名来检测这份样本并以诊室账户名义签署支票来支付检测费用吗？没有一个能匿名进行遗传医学检测的地方吗？

我劝告朋友不要让他的父亲和他自己去作检测，尽管很不情愿，但他还是同意了。我想他勉强同意是因为不想将我俩之间的不一致意见升级为对抗。我又有什么权利不准他去了解自己的信息呢？毕

竟，他不是在要求我给他开一些他不需要的或有害的药物。作为一名会计师，他比我还擅长统计学，他要求我帮助他获得的信息在目前已知有阳性家族史的情况下，也许可以帮助他重新计算患阿尔茨海默病的风险。一般来说，这个问题太复杂以至于大多数人不能够正确评判他们所获得的信息。遗传学家一直担心患者也许会在没有专家咨询的情况下误用这些信息或其他人误用这些信息。在采用还是不用预测性遗传检验方面，我们肯定还有许多需要解决的问题。

20 世纪 90 年代中期，人类遗传学家、神经科学家、生物伦理学家以及其他人以压倒之势反对采用 apoE 检测来评估患阿尔茨海默病的风险，却开始引发出一些相反的论调。一些医生和就诊者声称，任何一项可以提示一个人患某种严重的、晚发疾病的风险是否增加，并且如果风险增加，那么他接受比那些有一般风险的人平均早约 20 年患病的检测事实上具有巨大价值。这个结果可以使一个人对其事业、退休、财产计划以及许多其他生活问题重新进行规划。2000 年到 2003 年间，波士顿大学医学院的格林（Robert Green）博士及其合作者对一个大样本的有阿尔茨海默病家族史的人群进行了研究，以了解当他们得知自己的 apoE 状态后的反应。如果该研究表明信息对个人是有价值的，则 apoE 检测的应用范围可能会更为广泛。

假定医生们决定建议谨慎运用 apoE 检测，那么他们和患者都将碰到另一个问题——仅有一个公司拥有知识产权，控制着这一检测。在 20 世纪 90 年代末期，它还不情愿让其他实验室获得检测许可。这一情形就构成了一种有效的垄断局面。一个实验室可以规定价格，而所有的样本必须送到那里进行检测，这对患者的影响是明摆着的事——必须多付钱。这仅仅是不断增加的知识产权问题中的一个例子，今后这些问题将产生许多难题并迫切需要新的解决办法。

罗纳德·里根是否至少携带一个 apoE4 基因拷贝呢？根据他的家族史，我猜是的。这很要紧吗？也没什么。将来有一天，当我们需要根据基因型来调整治疗方案的时候，这就有很大关系了，但这一天对我们来说依然十分遥远。



安德森博士。

20. 基因治疗

梦想与现实

纪念戴维

重度联合免疫缺陷病（severe combined immune deficiency, SCID）是指类似于获得性免疫缺陷综合征（AIDS，又称艾滋病）的一组极其痛苦而少见的遗传性疾病。患病的孩子出生时正常，但几个月后，随着母亲所提供的保护性抗体逐渐消失，他们会被一些不常见的感染反复地折磨。这些孩子发育不良，并且经常因肺炎而需住院治疗。由于某个很小的遗传错误，他们的免疫系统不能适当地促使T细胞和B细胞正常巡视人体全身，因而不能迅速地杀死那些不断入侵的细菌、真菌和病毒。

尽管非常少见，SCID在20世纪70年代还是一度家喻户晓，这要感谢一位住在得克萨斯州休斯敦附近的名叫戴维的男孩。戴维出生时就患有X染色体连锁型的SCID。当明了戴维的病情非常严重并可能在几个月或几年内死去，他的父母作出了一个伟大的决定，要将他养在一个无菌环境中。他们与贝勒医学中心的医生和科学家

一起，为戴维建立了一个特殊的家——一个很大的透明塑料球体，相当于一座免疫学的空间站。随着戴维一天天长大，空间也被逐渐加大。他们配备了一辆特殊的货车用来在医学中心和郊区的家之间来回地接送戴维，并在医院为他建立了一个无菌房间。戴维就这样生活了12年。他进入自己的无菌世界后，便意味着进入了一个几乎没有微生物的世界，在那里他的食物都要经过放射处理，他过着世人所没有经历过的生活。他可以看到家人并和他们谈话，但他不能坐下来和他们共进晚餐。隔着柔软的塑料墙，他可以感受到爱的抚摸，但从没有感觉到过母亲亲吻的温暖。朋友们可以在给予他生命的“监牢”边缘和他一起平行玩游戏，但他从不能和他们在操场上并肩活动。

戴维的父母带他进行这样一种不同寻常的人生之旅，是在用金钱买时间。他们希望医学研究将来可以提出一个治疗方案来解救他。几年过后，戴维出名了。科技刊物的记者们喜欢报道他，而且他成了一部最佳电视电影的题材。但人们对他的遗传疾病的了解并没有取得重大突破，寻找一个修补他缺损基因的方法依然是遥远的梦。戴维的父母知道球体解决方案也就只能做到这些了。他们很自然地推测，随着戴维步入青春期并意识到自己的处境，他会想尝试一下唯一可能的治疗——骨髓移植手术，即使在那时这种手术具有相当大的生命危险。由于戴维的病是骨髓中生成的白细胞的缺陷所致，所以医生们可以用药物和放射线完全去除他的骨髓，然后利用供体细胞重建骨髓。如果成功的话，戴维可以过上正常人的生活。如果重建失败而戴维又患上严重的、无法治愈的术后感染，他就会死去。

当他12岁时，他告诉父母和医生，他要冒这个险。不幸的是，寻找免疫学上完全匹配的骨髓供者的努力没有成功。当时已别无选

择。位于波士顿的达娜·法伯（Dana Farber）癌症研究所的科学家们刚开发出一种新技术来帮助人们开展不能完全匹配的骨髓捐献工作。戴维不顾一切地想要试一下。1983年10月，临床研究人员取得了他妹妹捐献的骨髓并为移植给戴维作了必要的处理。手术是在第二天进行的，戴维被迅速地送进无菌间，而医生们则在等待观察他的身体是否能建立新的免疫系统。一开始，事情进展看起来挺顺利，但到了12月，戴维受到了严重的感染并且病得很厉害。当他因病情的恶化被送回医院时，医生们意识到他正遭受着无药可治的Epstein-Barr病毒感染的折磨。事实上，我们所有人通常无一例外地都感染过这种病毒，通常不会发生意外，很显然它是一个隐藏在供者骨髓细胞内的入侵者。这种病毒会导致戴维B细胞发展成一种失控的癌症（一种淋巴瘤），没有什么能阻止它。1984年1月，戴维的死在感情上是最令人痛苦的医学损失之一，一直是许多曾经看护过他的人们心中深深的伤痛。直到7年之后，医生们治疗了一个患有同样疾病的小女孩，终于打开了通往基因治疗世界的大门。

基因治疗：历史和争论

一些富有热情的人，尤其是当时领导美国国立卫生研究院（NIH）一个实验室的弗伦奇·安德森（French Anderson）博士，远在没有任何理由认为基因治疗可能会有效之前就已开始探索基因治疗。他们的共同想法是：设想有一种严重的、不能治愈的疾病，它的发生是由于单基因缺陷导致特定的器官或细胞不能正常工作（起源于骨髓的疾病很明显就是第一种符合条件的候选疾病）。

科学家也许可能分离出疾病基因的正常序列，将其扩增许多倍，并将其成百上千万的拷贝连接到载体上。显微镜下也看不见的载体

(如病毒）可以将正常基因带进其他细胞。人们可以从患者体内取出靶细胞，刺激其在培养基中生长，将携带有这个基因正常序列的载体放入培养基，再将其送回患者体内。如果载体进入那些细胞并将正常的基因带入细胞核，也许其中的一些基因会将自己藏匿于患者的基因组中并开始制造正常的蛋白质。如果这样的细胞被送回患者体内，而且这些“捐赠”的基因能持续工作，疾病也许就可以被缓解甚至治愈。这样的努力哪怕只成功一次，它也会引领人们进入一个全新的分子医学时代。

“基因治疗”这个术语包含两个完全不同的概念。利用 DNA 载体来治疗人体疾病的想法就是通常所说的体（或身体）细胞基因治疗。从一开始，这个梦想所产生的唯一的伦理忧虑是安全问题。用可能整合进入基因组中任何位置的外源基因故意感染患者的细胞，人们如何计算其可能的风险呢？这是否会有患癌症的风险呢？当然，对于所有其他治疗措施已经无能为力的绝望的重症患者而言，进行一项试验性治疗并承担新的风险的想法对于他们和整个社会都是可以接受的。

另一个概念是生殖细胞系基因治疗，这种治疗从未在人类身上尝试过，对其争论就更加之多。这种治疗涉及在怀孕前对单个卵子或精子细胞进行遗传改造，或者更加可能的是对在试管内生成的有 4 到 8 个细胞的胚胎进行“着床前遗传改造”。在发育早期阶段添加的一个或多个基因会成为细胞的一部分，这些细胞成熟后成为胚胎发育过程中形成组织的细胞系，包括将来个体的精子或卵子。这就意味着一部遗传工程的作品会通过患者的后代流传下去，就像人类基因库中的一个小小涟漪会永久而缓慢地泛开。

尽管在技术上将第二个概念应用于人类仍然不太现实，但 30 多

年来科学家和生物伦理学家们一直在争论生殖细胞系遗传治疗的伦理道德问题。一些人担心会给后代带来无法预测的生物学风险。其他人则斥责生殖细胞系工程是科学、宗教和伦理学自大的极致。反对“扮演上帝”的观点一直是反复讨论的主题。由于我们不能准确地辨别基因是好是坏（除了少数几个以导致严重的致死性疾病而著名的突变的例子），所以有些人就会问，我们如何确定替代或改变哪些基因？一个基因对于生物体的“价值”会随着时间而发生变化，而且由于携带它的个体出生的环境不同，其价值具有显著差异。

大多数情况下，评价遗传变异的价值很困难，一个经典的例子就是编码部分氧气运输分子的血红素基因。β-血红素基因的一个拷贝在DNA的某个特殊位点有一个变化（改变了这个分子β链第6个氨基酸的密码子，即从谷氨酸变为缬氨酸），而另一个拷贝是正常的人具有镰状细胞遗传特性。这不是一种疾病，而且在特定环境中还会有很大好处。有镰状细胞遗传特性的人（特别是孩子）对疟疾（仍然是全世界最大的杀手之一）有很强的抵抗能力。但另一方面，遗传有两个镰状细胞等位基因（从父母各获得一个）的人天生患有镰状细胞贫血，这是一种严重的、令人虚弱的血液疾病，患有此病的人常常过早去世。可以这么说，在20世纪后期的北美洲，具有镰状细胞基因的一个拷贝几乎没有什么价值，而在赤道非洲，它可是救命的。

那些反对生殖细胞系工程的人认为我们甚至都不能预期控制遗传学命运的后果。他们将那些试图控制遗传的人比喻为迪士尼出品的《幻想曲》（Fantasia）中魔法师的徒弟。为了完成自己的工作，这个愚蠢的小徒弟打开了一本禁书并使用了他控制不了的工具。在20世纪70年代中期，十多个主要的宗教团体发布了一项声明，谴责生殖细胞系工程是不道德的、违反常规的，而且是违背上帝意愿的。

大多数伦理学家也认为这样的试验本质上就是错误的，对人类胚胎进行试验是不道德的。到70年代末，这一观点被纳入政府政策。美国国立卫生研究院（NIH）曾发布规定，禁止应用联邦基金进行有关的胚胎研究（参见第23章）。

生殖细胞系遗传工程最让人忧虑的是，除了受欢迎的“治疗”胚胎以避免其患严重疾病外，它还可以通过增加基因来“增强”正常胚胎的基因组。这些基因将有可能使孩子更聪明、体育才能更强、音乐天赋更高或外表更漂亮（这还只是少数几个明显可以引起父母兴趣的选择）。对于一些人来说，这似乎违背了做父母的道德，它意味着采用生殖细胞系增强治疗的夫妇一定认为他们自然怀孕的孩子在其眼中注定是不满意的。其他人则会反驳说，在这个多变而苛求的世界中，父母尽可能给予他们的孩子以最好的遗传优势是再自然不过的事情。

从一开始，科学界、生物伦理学界和宗教界以及法规部门都画了一条明确的分界线，将体细胞基因治疗与生殖细胞系基因治疗分开讨论。1983年6月，参议员哈特菲尔德将一份由56个宗教领袖签署的决议编入《美国国会议事录》（Congressional Record）中，这份决议极力主张“不应该尝试将特殊的遗传特征整合到人类生殖细胞系中。”在这份决议公布之前，联邦重组DNA顾问委员会已决定（这一点上它从未让步），不支持任何想要用联邦基金进行生殖细胞系遗传工程实验的申请计划。

尽管我们不可能知道这件事对联邦政府的政策制定者、宗教领袖或一般公众的影响有多大，但遗传工程确实是开局不利。1980年夏天，也就是人类基因组计划启动前10年，当时基因治疗仍然只是美国国立卫生研究院内部的一个梦想，有消息说加州大学洛杉矶分校

(UCLA) 杰出的血液病学家克莱因 (Martin Cline) 博士已经尝试用人工基因治疗患 β-珠蛋白生成障碍性贫血 (β-thalassemia, 一种遗传性血液病) 的以色列和意大利孩子。当 NIH 院长弗雷德克森 (Donald Fredeickson) 听到这个传言后，立即布置调查。如果这个事情是真的，克莱因博士除了不道德外，还触犯了联邦法律对涉及以人为对象开展研究的有关规定，这将会在国会激起一场批评风暴。这件事的确是真的。

那年年初，克莱因向 UCLA 校内机构审查委员会 (Institutional Review Board, IRB, 这个名称是指应联邦法律要求，必须对那些想获得联邦基金进行以人为试验对象的申请计划进行评审的地方委员会) 递交了一份基因治疗的申请计划，IRB 拒绝了他的申请。此后，克莱因就安排在国外进行他的试验。1980 年秋，调查结束了。调查报告认为，克莱因在工作的重大科学细节方面，误导了以色列和意大利的合作者，并且在儿童治疗方面违反了联邦法律。克莱因最终承认他的重组 DNA 分子治疗没有预先获得 NIH 的批准，但他还是为自己的行为辩解——他所采取的方法有可能拯救患有致死性疾病的孩子的生命。

克莱因遭到了批评，NIH 终止了他的两项研究基金，UCLA 迫使他辞去系主任一职。一篇社论将他比作科学怪人弗兰肯斯坦* (Dr. Frankenstein)，认为他的行为威胁到公众对研究的支持。每件事对他都是重重的一击，联合起来更是一次毁灭性的打击。但克莱因有继续坚持的毅力和勇气。尽管他已从科技精英的行列中跌落下来，但他仍然是一个多产的科学家——从 1980 年起，他发表了 100 多篇科学论

* 亨利·弗兰肯斯坦 (Henry Frankenstein) 或者维克多·弗兰肯斯坦 (Victor Frankenstein)，是一位疯狂的科学家，即第 13 章中提及的“怪物”的创造者。他的名字也被用来命名他所创造的人造人，虽然那个试验品其实并没有名字。——译者

文。事后看来，克莱因最大的过失似乎只是傲慢自大而已。

10年过去了。在全世界几十个学术实验室和越来越多的新兴生物技术公司中，科学家们都在尝试开发新的基因治疗技术并应用于动物模型。即使在NIH，由于克莱因的失败导致了严重的倒退，安德森博士[后来成为国家心肺和血液研究所分子血液病学部（Molecular Hematology Branch of the National Heart, Lung and Bload Institute）负责人]仍然保持着基因治疗的梦想。在20世纪80年代，安德森及其同事面临着巨大的科学、伦理和政治障碍，这些障碍在要求NIH可能批准一个像克莱因做过的试验之前必须一一克服。安德森坚韧的毅力和卓越的智慧一样给人留下了深刻的印象。为使基因治疗成为现实，他一次次到重组DNA顾问委员会去建议、解释和辩解他的计划。当他的申请计划最终在1990年9月7日被NIH批准时，一位记者评论说，这个过程花费了“三年、三个月、一周和一小时”。在某种程度上，这确实是一项记录。

首例治疗

1990年9月13号，安德森的梦想变成了现实。他和他的同事——经验丰富的癌症研究员罗森堡（Michael Rosenberg）博士及儿科医生卡尔弗（Kenneth Culver，他后来去爱荷华大学掌管一个基因治疗研究中心）聚集在一间病房中，将遗传工程处理过的骨髓细胞输入到4岁女孩德西尔瓦（Ashanthi DeSilva）的血管里。德西尔瓦从婴儿起就遭受持续感染的困扰，看了一个又一个的儿科医生，直到克利夫兰的彩虹儿童医院的索伦森（Ricardo Sorenson）医生最后诊断她患腺苷脱氨酶（adenosine deaminase, ADA）缺乏症，这是由于20号染色体上一个基因的缺陷所导致的一种极其少见的免疫缺陷。幸运的是，科

学家在1987年已经开发了一种让来自牛的这种酶在人体内循环足够长的时间以重建一些免疫功能的方法。这种方法可以减轻疾病痛苦，但不能治愈该病。即使用这种药物，患ADA缺乏症的孩子仍然会比不患病的孩子更容易感染，必须非常仔细地照顾。

尽管ADA缺乏症非常少见，但它确实是尝试基因治疗的上佳选择。这是一种单基因疾病，主要影响某一组细胞的功能，而这些细胞对人体的免疫防御措施极为重要。同意接受ADA缺乏症基因治疗的患者必须停服他们现在所用的药物，这一点也很重要。此外，要有术后可以检测的客观指标，如细胞计数、免疫反应水平分析和感染频率方面的研究，可以将这些指标与基因治疗前相比较，这样可以表明基因治疗是否有用。

安德森和他的同事想要做的是把德西尔瓦变成一个嵌合体。在希腊神话中，这是一头喷火怪兽，它有狮子的头、山羊的身体和蛇的尾巴。骨髓治疗会创造另一种类型的嵌合体。治疗成功的患者终生将带有两个版本的某一类细胞。当然，大多数细胞来源于孕育患者的生殖细胞，但改造过的造血细胞不同。基因治疗比骨髓治疗还要微妙。如果成功，患者只是某个基因的嵌合体，在德西尔瓦的例子中，这个基因编码腺苷脱氨酶。

这个试验性治疗很简单。NIH的医生们从德西尔瓦的血液中取出大量的白细胞，然后进行培养。他们往血液中添加化学物质刺激细胞分裂，并将已知可以侵入白血球的减毒病毒加入到培养基中。这种病毒已经被插入了一个克隆的ADA基因，希望它可以携带这个正常的基因进入白细胞，并希望其中有一些细胞会将新的DNA纳入细胞的基因组。随着细胞生长并分裂，它们会像复制老的基因一样复制新的ADA基因。新分裂的细胞可以通过常规的静脉注射输入德

西尔瓦的静脉中。

上述过程还是有许多不确定性。培养基中的细胞会吸收载体吗?吸收了载体的细胞会在培养基中正常分裂吗?它们会在德西尔瓦体内继续正常分裂吗?如果它们能正常分裂,能够制造足够的正常的酶来重建她的免疫功能吗?含有改造过的DNA的细胞会给她带来危险吗?对此,研究人员只能猜测了。

1999年大约是德西尔瓦接受基因治疗后的第10年,她生活得很好。同她一样,另外十多个患ADA缺乏症的孩子也接受了基因治疗。但是,关于世界上第一个基因治疗试验仍然有许多未解的问题。对于大多数的孩子,有充分证据表明很大一部分已经放置在他们体内的、希望用来制造ADA的白细胞确实发挥了作用。但患者继续需要随访治疗,也还没有一位临床遗传学家敢停止使用标准的用牛的酶进行治疗的方法。然而,毫无疑问,在治疗德西尔瓦的同时,安德森及其同事开创了一个新纪元。由于他们开创性的工作,人们对基因治疗的兴趣激增。

基因治疗的商业化

大约在1993年,迅速壮大的生物技术产业开始吸引投资者,他们愿意将数以千万的资金押在基因治疗公司身上。在1994和1995年,公平地讲,正如一些权威人士所言,与那些曾经接受过基因治疗方案的患者人数相比,致力于基因治疗的公司数量要多得多,但这是预料之中的。研究重心应该放在开发安全有效的将基因递送到患者细胞内的方法,这首先需要大量而深入的动物模型工作。否则,美国国立卫生研究院理所当然会拒绝任何尝试对人进行体细胞基因治疗的申请。

20世纪90年代初，开发递送系统的努力以及治疗患有单基因疾病动物（类似于人类单基因疾病）的早期实验取得了重要成果。最富有戏剧性的是胆固醇遗传性疾病的工作。渡边兔（以发现该病的日本科学家渡边命名）的细胞受体太少以至于不能处理血液循环中的低密度脂蛋白（LDL，一种转运胆固醇的分子）。这些兔子都有一种遗传性的心脏疾病。1991年12月，密歇根大学的詹姆斯·威尔逊（James Wilson）领导的一个小组报道说，它已经通过外科手术和基因治疗相结合的方法缓解了这些兔子的病痛。威尔逊及其同事取出它们的部分肝，在培养基中培养肝细胞，用已经带上一个正常LDL受体制造基因的逆转录病毒处理它们，然后将它们送回到门静脉循环（肝的血液系统）。6周后，这些动物体内的肝细胞合成的这种蛋白质约为正常水平的4%，但是即使是这么小的量已经将他们血清的胆固醇降低了30%。这并非完全在意料之外，大多数情况下，人们仅需要大约某种蛋白正常水平的约10%就足够了。

这次成功促使了威尔逊提出申请并推动法规部门批准尝试用体细胞基因治疗方法来治疗患有相应疾病的病人。患者是一位29岁的加拿大妇女，她先天患有一种严重类型的高胆固醇血症。由于她的LDL受体功能几乎完全失调，使得她不能将“不好”的胆固醇从血液中清除出去。她的血清胆固醇经常超过1000。即使按目前的治疗，如饮食控制、降胆固醇药物、从治疗冠状动脉疾病发展而来的缓解心绞痛的药物，以及搭桥外科手术等，接受这样治疗的患者通常在青年期就会因心力衰竭而死亡。1992年6月，外科医生切除了她10%的肝，并送到遗传学实验室。然后，遗传学家将组织打碎成细胞悬液，用和他们处理兔子细胞一样的方法处理了她的细胞，并在3天内将处理过的细胞还给她——通过一根特殊的导管直接送到肝脏。令

人高兴的是，这位妇女的胆固醇水平在没有服用任何降胆固醇药物的情况下降低了30%。

20世纪90年代中后期，人类体细胞基因治疗研究得以稳步发展。1999年6月，负责评审所有用联邦基金进行基因治疗研究的申请书（基本上就是所有申请书）的重组DNA顾问委员会已批准了313项申请，其中40项重点放在尝试治疗15种单基因疾病上，其他许多则是尝试治疗各种各样的癌症、艾滋病和心脏病。然而，大量的试验并不表明该领域发展迅速。事实上，后来成为NIH领导人的瓦尔默斯（Harold Varmus）博士曾公开批评这个研究领域，认为它缺乏扎实的基础研究。尽管作出了巨大努力，还是有不少科学障碍难以清除。例如，所构建的病毒载体要能够将供体DNA送入足够多的患者细胞的基因组中并表现出阳性的临床效果，这一点仍然很难。即使可以看到效果，通常也是短暂的，考虑到费用问题，这表明基因治疗也许是不现实的。此外，基因治疗的风险仍然极其难以估量。因此，每项研究试验必须缓慢地开始，必须小心翼翼地控制含有治疗DNA的病毒颗粒的增量。1999年秋，当一位在宾夕法尼亚大学接受基因治疗的18岁男性在注射改造过的病毒后4天内死去时，这些风险终于凸显出来。

第一例死亡

格尔辛格（Jesse Gelsinger）天生患有浅型鸟氨酸氨甲酰基转移酶（ornithine transcarbamylase, OTC）缺乏症，这是一种少见而常常是致命的遗传性肝病，是参与将氨（代谢蛋白质的副产品）清除出体外的生物化学途径的所有酶的编码基因中某个基因有缺陷。他的病情不重的原因非同寻常，致病性突变发生在胎儿形成后并且只影响了他的

一部分细胞。他实际上“嵌合”有两种不同的细胞系，一种正常，一种异常。除了偶尔因为氨水平升高要住院治疗，格尔辛格在亚利桑那州生活得很好。然而，当医生告诉他在宾夕法尼亚大学进行的一项新的研究项目想通过向肝递送一个正常的 OTC 基因（它被粘附在减毒的腺病毒上）来治疗这种疾病时，格尔辛格立刻下定决心尝试一下。格尔辛格感觉到自己有一种很强的帮助其他孩子的强烈责任感，这些孩子患有 OTC 缺乏症的其他类型，情况要比他严重得多。

1999 年 9 月 13 日，格尔辛格是第 17 个也是最后一个接受这个方案治疗的人。他在一间放射实验室里接受了治疗。由于基因载体仅用来治疗肝细胞，所以必须通过一根特殊的导管递送，这根导管插入他的腹股沟并小心地穿过血管到达肝内动脉（肝脏的主要供血源）。格尔辛格在接受该方案允许的最大剂量后数小时就生病了。他突发高烧，在接下来的 48 小时内发生了急性、爆发性肝衰竭，之后是成人呼吸窘迫综合征（adult respiratory distress syndrome），第 4 天就去世了。

研究小组立刻报告了这例死亡。美国国立卫生研究院（NIH）和宾夕法尼亚州立即对格尔辛格的治疗方案以及其他已经接受治疗的患者（还没有人重病或死亡）进行调查。NIH 立即对许多相关的研究试验实行了“临床暂停”，包括两个由先灵－褒雅公司（Schering-Plough）进行的试验。基因治疗导致的首例死亡引起了媒体的广泛关注，有些甚至是耸人听闻的歪曲，不过这可能有助于减缓类似研究的速度。例如，《纽约时报杂志》在 11 月 28 日发表了一篇标题为“格尔辛格的生物技术死亡”的重要文章，建议整个领域都需要减慢速度并服从于更细致的监督。

任何一个可以避免的死亡都是一场悲剧。可以肯定，那些负责

推进基因治疗的人们和那些必须评审并批准或拒绝新的方案的人们都会在很长时间内记住格尔辛格的死。但是，基因治疗的前途实在太有希望了以至于不能停下来。1999年夏天，美国维考（Vical）公司宣布已经用基因治疗法治疗前列腺癌，并且在所有接受治疗的12位男性中都可以看到肿瘤体积显著缩小。10月，波士顿伯明翰妇女医院的医学主任曹文凯（Victor Dzau）博士报道说，他已经成功地应用基因治疗来治疗阻塞的腿部血管，他们的目的是用同样的方法治疗心脏血管。

到2000年9月体细胞基因治疗就有10年历史了，进展却还相当缓慢。到2000年末，科学家们已经尝试了1500多例人体基因治疗，但他们还不能宣称绝对治愈了某个人。当然，这种有限的进展必须以长远的观点来看待。一旦科学家开发出高效的递送正确DNA到靶细胞的方法，那么这种治疗的应用范围将大大地扩展。

我期望在2005年到2010年间，体细胞基因治疗会成为各种各样的单基因疾病的常规治疗方法，特别是针对那些目前用供体骨髓细胞治疗的疾病[有20多种，从相对常见的地中海贫血（thalassemias）到少见的威-奥综合征（Wiskott-Aldrich syndrome），一种未老先衰的疾病]。使用基因治疗的最大好处之一是，这种治疗是对患者的细胞进行的，所以没有类似于需要器官移植的人所遇到的免疫问题。

生殖细胞系遗传工程未来可能会是什么样子呢？随着我们在治疗疾病方面更加精通，在某些特例中，在诊所里进行这样的治疗从道理上是说得过去的。例如，假设一对夫妇生下一个患泰-萨病（Tay-Sachs disease，一种无一例外的儿童早期致死性脑部疾病）孩子的概率为1/4，而他们又坚定不移地反对流产，这对夫妇就可以选择通过体外受精怀孕并接受着床前诊断。如果这个胚胎肯定患有这种病，

则在将这个未来的孩子送回母亲的子宫之前利用基因治疗来矫正缺陷。这种治疗以一种非常微小的方式改变人类基因池的未来。它让本应该在儿童期就死亡的孩子长大成人并有他自己的孩子，就像所有的父母一样，传递着他重组的基因。这些基因中，有一个是人造的，它就是有功能的已糖胺酶 A，而这个酶的功能缺陷会导致泰-萨病。这个人造基因对后代没有威胁。

2020 年前，用生殖细胞系遗传工程治疗人类胚胎的严重遗传疾病将可作为常规治疗的一种备选方案。然而，其应用不会很频繁。许多知道他们生下一个患严重遗传疾病的孩子概率为 1/4 的夫妇将继续应用产前诊断和选择性流产（如今知道他们有生下一个患有泰-萨病孩子风险的夫妇大多数采用这个选择）或着床前诊断。着床前诊断结合了体外受精技术和非常复杂的 DNA 检测。技术人员将一个细胞从 8 细胞期的胚胎剥离开，并对其进行疾病检测。如果胚胎没有患病，那么这个胚胎将被植入母亲体内。

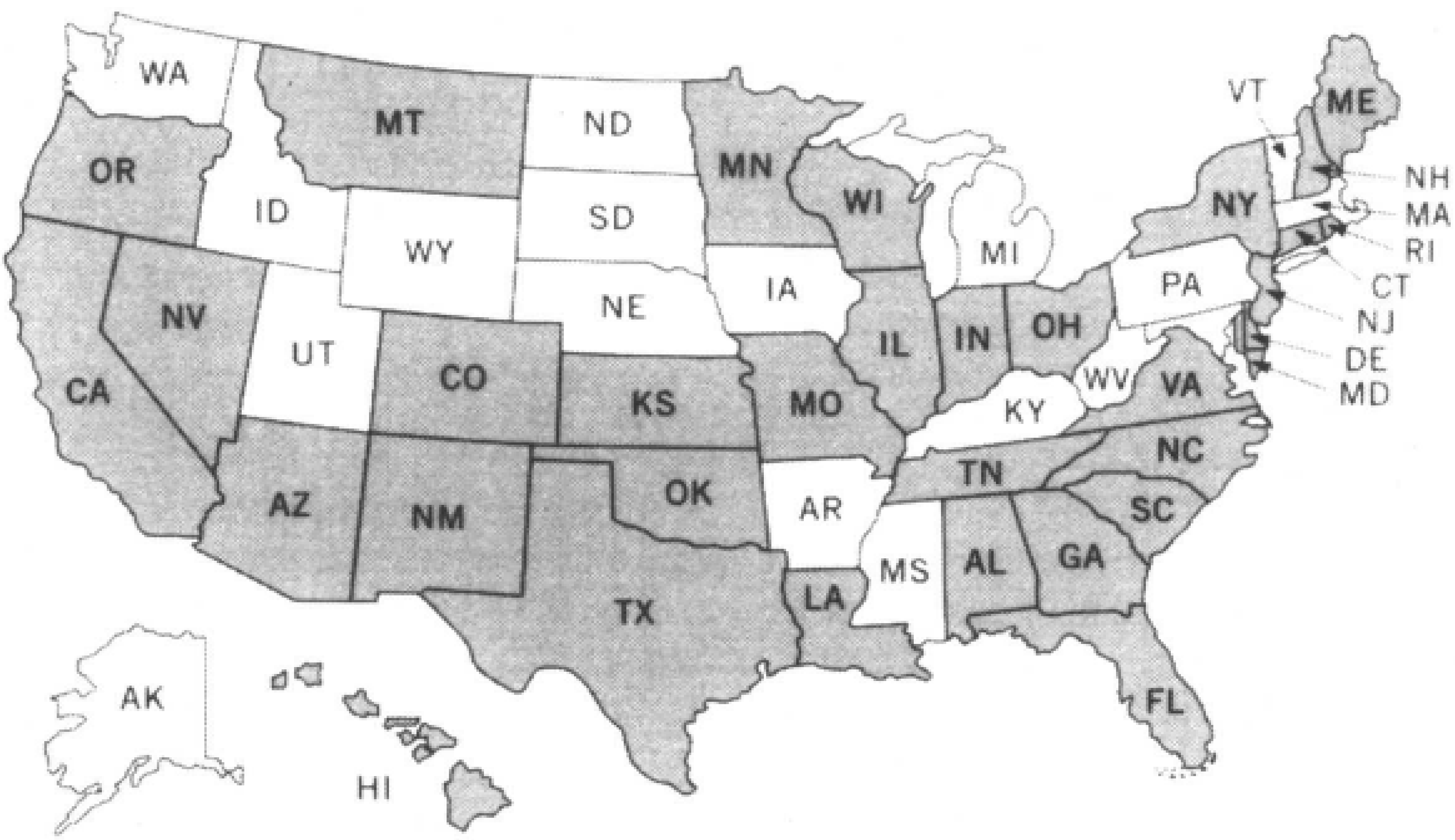
也许更加令人兴奋的是在子宫内治疗患有遗传疾病胎儿的前景。尽管这从来没有在人类中尝试过，但它非常吸引人，因为（1）它可以改变疾病的症状和体征；（2）胎儿的细胞可能更加有效地吸收和整合基因载体；（3）不大可能需要免疫抑制。在过去的 10 年中，在子宫内进行外科手术来治疗较大的先天缺陷，这方面已有了长足的进步。由于基因治疗仅需要将细胞送入胚胎，所以所需的外科手术相对比较简单。

隐约就在眼前的重大科学、伦理和政治争论并不是针对用生殖细胞系基因治疗方法来治疗患者，这是受欢迎的。争论将围绕着使人更聪明、更美丽、更具有运动才能、更友善或者通过增强他们生活中其他能力的方式来努力“增强”人生成功的可能性而展开。当“增

强”技术最终与用于治疗严重疾病的技术无法区分时，就会发生争论。 然而，我们对上述性状的遗传学基础了解很少，我们可以肯定它离实现还有无数个 10 年。 它仍然是人们的猜想，但也有可能到 2050 年生殖细胞系增强治疗可以像美容手术一样常见，并且不会比美容手术引发更多的争论。

第六篇　两难抉择

遗传技术和个人选择



地图（深色部分）显示已制定法律禁止或者控制保险商在健康保险上使用遗传信息的美国各州。

21. 遗传检测与隐私权 谁可以知道你的基因?

2500 年前，希腊的城邦传递着西方文明的火炬。希腊人崇拜许多神，每一位神都有他或她的庙宇以及特殊的职权。他们相信，在远离雅典的德尔斐的一个美丽山坡屹立着一座庙宇，它位于世界的正中心。德尔斐被视为智慧和医药之神阿波罗的圣地。数个世纪以来，那些对婚姻、子嗣和长寿等很多生活中的重大问题担忧的希腊人都会赶到德尔斐，付钱请祭司来解读月桂树叶燃烧的烟雾和阿波罗神圣的答复。20 世纪初，考古学家们在德尔斐出土了一块卧在主庙入口处的石头，上面用希腊文刻着："了解你自己。"

如今，遗传检测已经替代了占卜，德尔斐的指令也从宗教移到了医学领域。我们正在进入这样一个时代，我们将能发现越来越多的 10 年前都不敢想象的有关患某种严重疾病或者新生儿患某种遗传性疾病的风险知识。今后的 10～20 年内，我们探究遗传风险的能力将比今天大得多。我们想知道什么呢？为什么我们想知道这些呢？我们了解到的信息会形成我们对自己、配偶或孩子什么样的看

法呢？谁应该被允许接触遗传信息？遗传信息应该被用于什么目的？遗传歧视的威胁是否大到足以使人们放弃检测？这些问题和其他一些类似问题会像凸透镜一样将不断出现的公众辩论聚焦到遗传信息的应用上来。

遗传检测概述

遗传检测始于20世纪60年代，当时人们已经开始在所有新生儿中筛查苯丙酮尿症（PKU），这是一种非常罕见的（1∶12 000新生儿）、导致神经发育迟缓的遗传性疾病。若通过及时地给患病婴儿喂食特殊的低苯丙氨酸食物，还是有可能避免智力落后的。如今，西方国家的几乎每个新生儿都进行了PKU检测。这个计划非常成功，所以很少有医生见过因PKU导致的智力低下者。80年代期间，我在一家大型的，为有精神障碍的人开设的留宿式机构中任医学主任，那里住着几个患PKU而没有经过治疗的成年人。我安排一群来自波士顿的医生观察我的病人，他们被如此严重的精神障碍惊呆了。这些医生本来是照顾患PKU孩子（所有的都是出生时诊断并成功治疗）的。未经治疗的PKU患者（不会说话并遭受癫痫发作之痛苦）身上存在的是最小的遗传错误——仅仅是几十亿的DNA字符中的一两个拼写错误，但这个错误带来了灾难性的后果。

新生儿遗传筛查如今已扩展到对上百万的孩子们进行3～10种严重的但可治疗的代谢性疾病的检测（取决于各个州），也几乎没有引发什么争论。这在很大程度上是由于检测精度高，而且我们有许多办法使天生患有这些罕见疾病的孩子避免发病。因而，曾经仅限于几种代谢性疾病的新生儿筛查已进入了一个崭新的时代，其标志是检测种类与数量的大规模扩展。目前，廉价而高效的串联质谱技术

(tandem mass spectrometry, TMS) 的应用不断推动着这种扩展。

串联质谱技术可以分析从一张特殊纸上的血渍洗脱出的微量血液。质谱仪估计血液中分子的大小，构建出一种化学指纹。当仪器报告有一种不同寻常的分子时，技术员（或者更可能是由仪器已配软件）将这个分子和与各种各样遗传疾病关联的代谢产物数据库相比较并作出诊断。1999 年，马萨诸塞州首先将 TMS 纳入该州强制性新生儿筛查计划的常规检查部分。我所供职的公共卫生顾问委员会认为，由于一种称为中链脂酰辅酶 A 脱氢酶缺乏的疾病十分常见并在很大程度上可以治疗，因而可以进行筛查工作。此外，马萨诸塞州还出台了一项试验性的自愿筛查计划，即利用 TMS 来寻找婴儿可能患有另外 20 种疾病之一的化学信号。被邀请参加这项试验计划的新任妈妈们约 90% 接受了检测。

TMS 来得正是时候，既因为它能提供便利，又因为它预示着不久的将来，所有新生儿都要接受常规的 DNA 筛查来收集和查明成千上万的有关他们遗传健康的问题。一项范围有限的 DNA 检测计划已成为马萨诸塞州新生儿筛查的一部分，它被用于确诊那些囊性纤维化疑似阳性的婴儿。在讨论适当应用 TMS 时，我将详述新生儿 DNA 检测的未来应用。目前，DNA 检测还过于昂贵以至于不能应用于所有的新生儿，但费用正在迅速降低。随着低成本的 DNA 芯片（固定了成千上万的短片段 DNA，每个片段对应着一个特殊突变）的出现，我们将不得不决定，了解大众的哪些信息才是合适的。

从来没有人质疑那些要求对婴儿进行罕见疾病检测的法律条文。但是，如果将新生儿遗传检测扩展到鉴定那些并非患严重疾病的婴儿，父母们就不可避免地会认为，强迫他们的孩子做遗传检测是对其隐私权的侵犯。这当然是侵犯个人隐私权，但真正的问题在于强制

检测给社会带来的利益是否要超过对个人可能的伤害。历史上，法院对州政府为了公共卫生而行使“强制力量”方面赋予了很大的自由。然而，有人会反驳说，鉴定那些具有遗传疾病风险的孩子的计划并不是去寻找威胁公众健康的人，因而强制检测并没有充分理由。此外，有人还这样认为，如果检测只仅仅提供关于某种成人后才发病的疾病或非威胁生命状况的风险程度信息，就严重缺乏证明强制检测正确性的理由。

产前检查引发了比新生儿遗传筛查更加激烈的伦理问题。在美国，孕妇通常要进行两项检测，目的在于筛查有先天缺陷的胎儿。年龄在35岁或35岁以上的女性在生产时，医生通常会建议她们进行羊膜穿刺检查，以探明胎儿是否有不正常的染色体，主要是检测唐氏综合征。事实上，所有的孕妇都进行了血液检测，来判断胎儿是否有脊柱裂（脊神经管未正确关闭）。年龄在35岁以上的孕妇有1/3以上的人进行过羊膜穿刺检查（吸取羊水获得胎儿细胞），在得知自己怀的是一个患有唐氏综合征的孩子后，她们中80%的人决定终止妊娠。大约3/4的孕妇要进行血液检测（检测由胎儿产生的蛋白质，它们穿过胎盘进入母亲血液）来筛查患脊柱裂的胎儿。如果知道自己怀的是一个开放性脊柱裂的孩子，3/4的孕妇会终止妊娠。这些决定是痛苦的，但不是最坏的，因为医生们通常不能预测胎儿可能的损伤严重性。

目前还在应用的第三种主要的遗传筛查类型是寻找鉴定隐性遗传病基因携带者。如果这些其他方面健康的人可以与另一个携带同种疾病基因的人结婚，那么这对夫妇每次妊娠生下一个患病孩子概率都是1/4。在美国，携带者普查的重点是鉴定那些可能生下患镰状细胞贫血孩子的人（大多数是非洲裔美国人和地中海人）以及可能生下患泰-萨病孩子的人（大多数是阿什克纳济犹太人）。这两种携带者筛

查计划本身及其结果都有很大差别。尽管筛查工作已进行了20多年，但是患镰状细胞贫血的孩子的预期出生数并没有降低。而在犹太人群中，患泰-萨病的孩子的出生数下降了约95%。对这两种计划的差别有许多解释，包括健康照料方面的差异以及使用选择性流产方面的文化差异等等，但最主要的原因还是这两种疾病的严重程度不同。泰-萨病是一种无一例外的早期儿童致死性疾病。患有镰状细胞贫血的人虽有许多难以应对的临床问题，但目前天生患此病的孩子还是很有机会过上质量较高的生活，他们可以活到40岁或者更久。

产前检测和携带者筛查使高危女性有可能避免有上述两种最常见的先天缺陷以及两种比较常见的隐性遗传病的孩子的出生。例如，在英格兰，产前筛查和选择性堕胎导致脊柱裂孩子的出生率下降了95%。目前，许多女性将遗传检测视为她们健康呵护的重要组成部分。从公共卫生角度看，这个问题更加复杂。有人认为，西方社会已经着手寻找并避免有某种残疾的人出生。这种决定对非常严重、无药可治的疾病（如泰-萨病）看起来似乎非常正确，但要考虑到将来的情形，那时我们将检测成百上千的基因来查明各种各样的风险。一些妇女会不会因为胎儿活到中年后患卵巢癌的风险很大就选择流产呢？如果另外一些知道将来的孩子几乎可以肯定会患肥胖症，她们想要作流产吗？仅仅预测成年后健康问题的检测可以作为携带者筛查或产前检查的一部分吗？

随着基于DNA的检测数量激增，某些妇女和夫妇使用这些检测的方式对另一些人来说却难以接受。在美国，每年大约有100万名妇女终止妊娠，其中大于98%的情况是因为她们不想生下一个假定健康的孩子。公众对于堕胎的观点仍旧存在很大的分歧，肯定还会因不断增长的选择性堕胎（根据某种产前诊断终止妊娠）事件而发生

激烈的争执。但是，即使是因为许多人所憎恨的理由，生育隐私权利不包括女性所作出的终止妊娠的决定吗?

30年来，遗传检测不管是新生儿筛查、产前诊断还是携带者筛查，重点都是鉴定那些在出生时就会表现出来的严重疾病的风险。分子遗传学革命将改变关于我们自己的数据的性质。例如，许多计划将来可用于筛查的DNA检测技术已不再用于诊断疾病。相反，他们将被用于重新计算患某种疾病的概率。这样做也许会引发新的难以解决的问题，那就是什么是我们可能想知道的以及我们可以把这样的知识用于哪些方面。接下来，我将举例说明我们将要面临的一些两难情况。

检测无法治疗的疾病

卢米（Peter Loomie）是一位言语温和的程序员，在过去10年中，他眼看着自己的父亲和一个叔叔在50多岁时因一种罕见的阿尔茨海默病先后去世。在他的家族中，这种病是因为14号染色体上某个基因的突变所致。卢米自己已经30多岁了，已经结婚但还没有孩子。目前，已经有针对这个突变的DNA检测，而他为考虑是否进行检测已度过了许多不眠之夜。他觉得这个检测是他一生中最重要的一次掷币赌博——他遗传父亲上述基因突变的概率为50%，没有遗传的概率也为50%。

检测结果可能会重新规划他的生活。如果他进行了检测并且结果显示他遗传了那个突变，那么卢米认为他不会要自己的孩子，因为他禁不住会想自己可能将那个突变遗传给他们（1/2的风险）。由于10年后他才可能发病，所以他正拿不定主意是否要领养一个孩子。尽管他的婚姻很幸福，但卢米私底下还是害怕如果检测结果为阳性，

妻子会离他而去。他承认自己的这种担心并没有理由。他的妻子在嫁给他之前就已经知道他们家族的疾病，而且从可以进行DNA检测以后，她一直坚持还是让他自己决定是否进行检测。

如果卢米的检测结果表明他遗传了那个突变，卢米说他会马上购买保险。他和妻子将不考虑有关退休的问题并且会加倍努力享受现在。

如果检测表明他没有遗传那个突变，那么卢米患早发性阿尔茨海默病的风险（他患老年期发病的普通型阿尔茨海默病的风险和其他人一样）就可以排除了。他和他的妻子与之斗争的关于生孩子的担心（担心遗传给孩子一个“坏”基因）也会冰释。同时，他们对工作、存款账户、旅行、保险以及各种各样其他事情的考虑方式将会发生很大变化。

卢米所面临的是一种极度少见疾病的风险，但针对普通型阿尔茨海默病也有一种预测性检测，活过80岁的美国人中大约有1/3患这种疾病。我们当中大约2%的人（500多万人）携带有apoE4基因变体的两个拷贝（参见第19章）。我们当中天生有两个拷贝的人不一定患上阿尔茨海默病，但他们的患病概率比平均水平高，并且可能发病较早（65岁左右）。apoE4检测价廉而准确，但医生们可以把它当作一种易感性检测吗？目前，他们还没有这样做。不过，这个检测已被建议用来确诊那些已经表现出可能是阿尔茨海默病体征的人。

杜尔贝科（Martin Dulbecco）是一位45岁的银行家，他的父亲64岁时患上阿尔茨海默病（有两个apoE4拷贝）。杜尔贝科坚持要进行检测，医生们应该怎样回答类似他这样的患者呢？应该将这样的信息提供给他吗？杜尔贝科告诉我，因为他已经每天都在想他与父亲将是同样的命运，所以只有检测能将自己从这种困境中解脱出来。如果

他没有两个 apoE4 拷贝，那么他将会认为自己不会在 60 多岁就患阿尔茨海默病；如果他确实有两个拷贝，那么这仅仅是证实了他所“知道”的。医生控制人们获得遗传信息的程度应怎样掌握？医生们确实有权利不允许患者进行这样的检测吗？

第一个针对亨廷顿病（HD，一种晚发的、无药可治的缓慢致死性大脑疾病）的 DNA 检测技术是在 20 世纪 80 年代中期投入使用的。科（Richard Coe）是一名 37 岁的职业网球选手，父亲死于 HD。尽管科从未进行过检测，但他就像自己有 HD 基因一样生活着。他的生活座右铭是“吃、喝、寻欢作乐，因为我们明天就会死去。”就像他所说的，科花钱大手大脚，并且经常负债累累。他在 21 岁时结扎了输精管，他有许多女朋友，但从未与其中任何一个建立认真的关系，他还经常玩空中滑翔和跳伞。他就这样生活在边缘并且热爱这种生活。后来，他“错误地坠入了爱河”。经过两年的内心斗争后，他进行了 HD 检测。令他震惊的是，他并没有遗传那个突变。“我的生活被毁了。”他笑着回忆自己的过去，“我必须结婚、必须修复输精管、停止空中滑翔、按期支付信用卡以及开始礼貌地对待自己的老板。”科的例子表明，每个人对遗传风险以及知晓这种风险后所表现出来的反应存在巨大差异。

发现非亲子关系

遗传检测给博伊德（Ada Boyd）带来的是截然不同的麻烦。她是为一位患有囊性纤维化小女孩进行诊治的儿科医生，对 CF 基因的不同突变怎样使这种病如此严重感兴趣。作为研究的一部分，博伊德医生也检测了这个女孩父亲的 DNA，结果表明他不具有小女孩 DNA 突变中的任何一个。很明显，这位男人不是小女孩的父亲。博伊德医生应该向谁（如果有的话）去透露这个信息呢？因为这对夫妇一同

来向她寻求帮助，所以她相信她对每一个人都有伦理责任。 如果医生向这位丈夫透露这个非亲子关系，则可能对他们的婚姻构成威胁。

据有经验的临床遗传学家吐露，在他们日常工作中，无意中发现的非亲子关系虽并不常见，但也不稀少。 尽管没有很好的数据，但是群体遗传学家估计大约有 1% ~ 5% 的家庭存在着没有被公开的非亲子关系。 这一发现在遗传医疗中是怎样处理的呢? 调查表明，90% 以上的临床遗传学家在发现非亲子关系时，会通知女方而不是男方。 然而，这些调查是在最近公众不断接触遗传学之前进行的。 如今，如果丈夫想要询问自己没有突变的含意时，几乎不可能隐瞒真相。 在不说真相和撒谎之间有清晰的伦理差别吗? 在我看来，目前所采取的策略似乎很难应对。 随着人们对遗传检测越来越精通，几乎可以肯定，必须改变策略。

非亲子关系的发现也可以干扰遗传学研究。 一位长期研究一个大家族的科学家向我咨询，这个家族中有很罕见的遗传型癌症。 在定位致病基因时，他发现在几个已经成年的孩子中有一个不可能遗传患癌症的风险，因为她不是那对传递突变的父母的女儿。 如果告诉她不会有患病风险，将从她肩上卸下一副很重的担子，但是会加上另外一副。 如果她询问为什么，这位科学家要么撒谎，要么揭穿真相——她不是自己 40 年来一直叫作父亲的那个人的女儿。 深思熟虑之后，科学家和医生们决定隐藏这个非亲子关系。 他们甚至寻求并获得了发表他们研究的杂志编辑的允许，修改了一些关于这个家族的遗传学事实，这样无人能作出准确的推测。

警告其他人

我在临床遗传学上所遇见的一件最为棘手的伦理两难问题是意外

发生的。1986年的一天，当我给一位发高烧的、智力低下的人做检查时，我注意到他有突出的前额、单杯状耳朵和巨大的睾丸，这些特征与目前命名为脆性X染色体综合征（如此命名是因为在显微镜下可能见到X染色体断裂，这依赖于所研究的细胞如何处理）的常见疾病有关联。我没有充分考虑自己决定的含意，就安排对病人进行一种特殊的染色体检测。两周后，我得知实验确证了这位47岁的男人患有脆性X染色体综合征。我马上意识到这个信息对于这位男性的两个刚结婚的外甥女有重要意义，我给他的监护人——他的妹妹（她们的母亲）打电话。我告诉她这个诊断，并要求与她的女儿们谈一谈。

那位女士勃然大怒。没有任何解释，她禁止我与她的女儿们进行联系并猛地挂断了电话。在接下来的几个月中，我反复地试图与她再次对话，甚至还寄了一封挂号信。最后，这位女士所信任的一位社会工作者琢磨出了这是怎么一回事。这位女士40年来一直相信其兄长变成痴呆是因为从婴儿床上掉下来的缘故，现在，她突然戏剧性地发现要对兄长的病重新认识。她必须面对的情况是，兄长的痴呆是由于从他们的母亲那儿遗传了某个基因的缘故。她可能已经或还没有意识到她也遗传这个基因（通常影响女性不是很严重）的概率为50%，并且确实的话，那么她的女儿们从她那儿获得这个基因的概率也是50%。如果这样，她女儿的每次妊娠生下一个患脆性X染色体综合征的男孩的风险为1/4。

为什么这位女士不愿与我谈话呢？为什么她告诉社会工作者她永远不会与她的女儿们谈脆性X染色体综合征呢？她的理由非常清楚。她知道，她的女儿们赞成堕胎，会进行产前诊断并会流产患病的胎儿。然而，她极端地崇尚生命，就像她对社会工作者所说的一样：“我永远不会参与到告诉女儿一些会导致某个外孙流产的事情

中去!”

如果当时我不去安排血液检查来确诊诊断，那么我就不会证实自己的怀疑并扰乱这位女士的世界。但是，现在我确实知道，并且如果她不改变固执态度的话，我是唯一可以提醒这两位年轻女性她们是有患病风险的人。可是，如果我告诉了她们，那么我就违背了患者监护人明确的要求，并违背了他的隐私权。这位男士的妹妹并没有丝毫的宽容，而我也没有警告她的女儿们。我希望在她们怀孕前，这两位女性会告诉医生她们舅舅的事情，而这位医师会去追溯这段家族史。

我并不担心将来有一天这位病人的外甥女会告诉我她的儿子患有脆性X染色体综合征，并问我为什么从来没有警告她。她可以起诉我吗？我收到过非常严格的命令不许泄露秘密，所以控告我没有警告她脆性X染色体综合征成立的机会很小。事实上，如果未能成功警告年龄超过35岁的怀孕女士生下一个患唐氏综合征孩子与其年龄相关的风险，产科医生通常在这样的孩子出生时因“不当出生”（参见第8章）而被起诉，但这里有两个重要的特征。这两名外甥女没有一个曾经找过我看病，即使她们确实来过，我也有义务在患者（或监护人）不允许的情况下保守秘密。

随着遗传检测在医学界的广泛应用，它带来了许多关于在家族内分享敏感信息的两难问题。起初，大多数人对这会是一个重要问题而感到惊奇，但在每一个家族，尤其是每一个大家庭中，都可能有自己特殊的动态变化和很多不愿外扬的家丑，以及一些不能相处的亲戚。有时候患者会告诉医生不要泄露医生们认为应该共享的事实。为了解决这个问题，我们也许不得不修改有关在家族内传播遗传信息的保密定义。过去以患者为中心的保密原则有可能扩展成以家族为

中心的原则——如果医学上问题很重大，就要允许医生向少数患者亲属透露有限信息。这是一个主观标准，在实际操作中不同的医生会有所不同，但我知道没有更好的办法。

那些墨守绝对保密原则的人（尽管我不同意但尊重这样的观点）可能发现如果该原则与另一个原则一起使用，我的观点更容易被接受。在他们对患者进行检测之前，医生们必须告诉他们这个检测会发现一些对其他人影响很大的遗传学事实，其常规做法是确认已经警告过患者。如果认为这样的观点冒犯了患者，可以通过另外一位自愿的医生来检测。唯一一项针对这个问题进行的国际临床遗传学调查是由我的同事沃茨（Dorothy C. Wertz）主持的，调查表明许多人已经开始重新思考保密的问题了。沃茨发现，在37个国家的2000名遗传学家中，如果患者亲戚询问，大部分人会不理患者的反对而告诉其亲戚遗传诊断结果。对于这个问题，美国的临床遗传学家分成了两派：少数遗传学家会主动寻找并警告亲戚；大约一半的人说如果被直接问及，他们也会透露的。

医生——掌握钥匙的人

医生们应当有权利拒绝一位高危而想做检测的人吗？医生可以出于伦理的原因拒绝进行一项可行的检测，这似乎是家长式的作风，但医学界充斥着医生拒绝患者要求的例子。例如，一个最普通的例子是大多数医生不会给看起来患有由病毒引发感冒的人开抗生素，尽管许多这样的患者来看病时就希望开这样的药。

考虑一下亨廷顿病的出现症状前的检测。20世纪80年代中后期，大约有不到20家的学术性实验室可供私人检测。这些实验室制定了自己的政策，不检测18岁以下高危的人，并且除非两个人都想

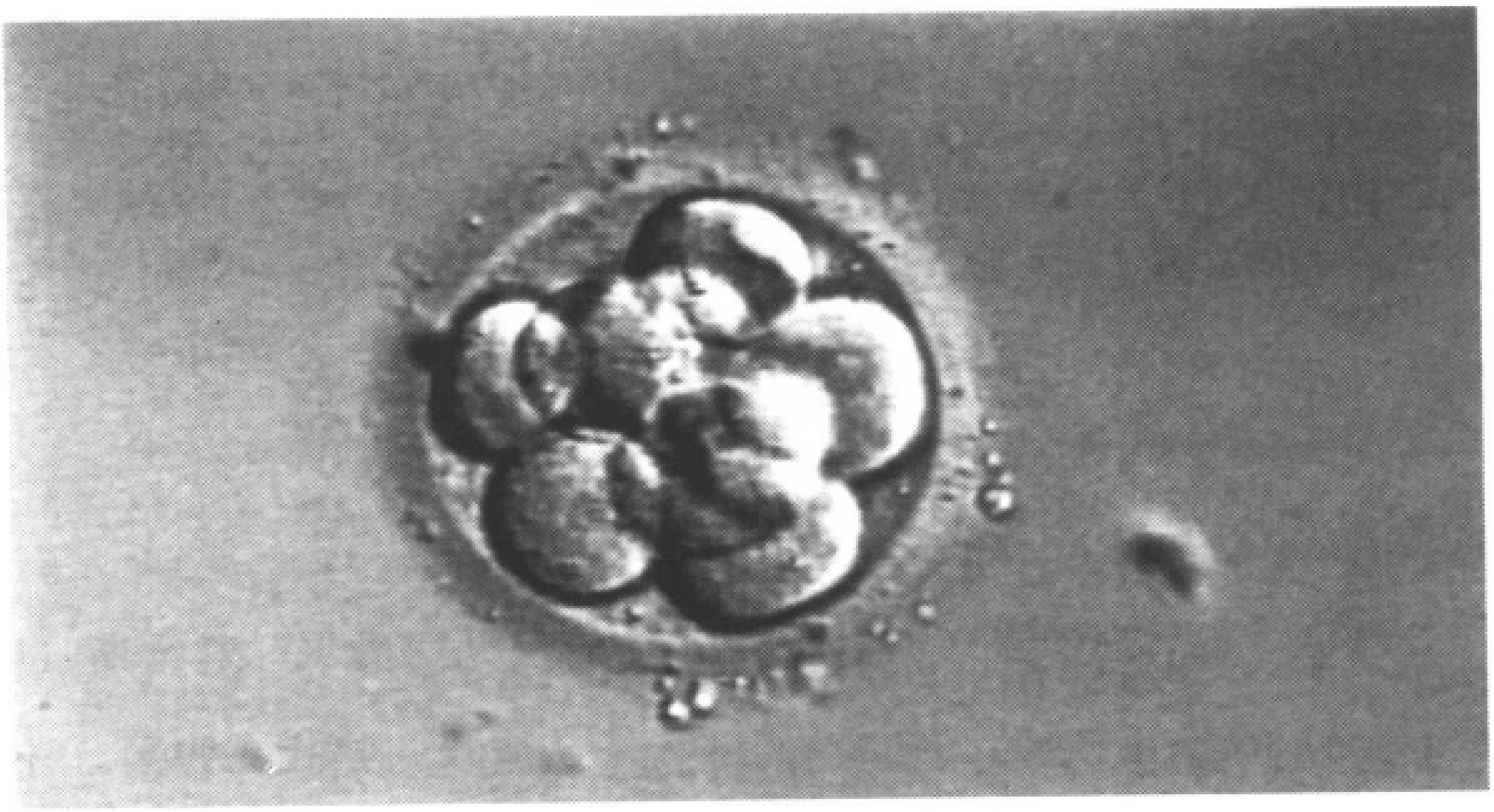
知道自己是否遗传了一个突变，否则不检测同卵双生子。这些遗传学家的理由是：如果要想知道是否遗传了那个携带后绝对没有好处的等位基因，那么最好是让每一个高危的孩子长大后自己决定是否进行检测，而不是由父母决定。在同卵双生子的例子中，检测一个人，就等于诊断了另一个人，所以早期的观点（少数医生目前仍然坚持）是只有获得两个人的允许才能检测。

如果是因为父母想要知道孩子的状态，所以要求对孩子进行检测，除非所获知识有相关的临床益处，否则遗传学家通常会反对检测。我所参与的一个特别棘手的例子是与一位已经知道自己携带一个导致卵巢癌或乳腺癌高危基因的年轻女性有关。她想检测自己的两个女儿（分别为6岁和8岁）。为什么呢？她想利用这个结果来决定是否要更多的孩子。如果每一个孩子都携带了正常的等位基因，那么这位妈妈就不打算怀孕了。如果两个孩子都遗传了癌症基因，那么她希望再怀孕，希望生下一个没有这种额外风险的孩子。考虑到孩子们被检测并不是为了她们自己的利益，所以医生拒绝了她的请求。医生们怀疑如果这位妇女知道她的女儿们都是携带者，那么她可能会寻求产前检查并流产携带基因的女性胎儿，这种怀疑部分地影响了他们的决定。

尽管女性不想怀孕是绝大多数流产的原因，但是在将来，因为某项遗传诊断而导致流产的比例将逐渐增加。怎么样严重的遗传风险才能进行合法的产前诊断和选择性流产呢？选择权绝对属于孕妇吗？针对这个话题的传统辩论是性别选择。许多年来，临床遗传学家（除了性别连锁疾病）拒绝为那些如果胎儿不是想要的性别就计划流产的女性进行羊膜穿刺来确定胎儿的性别。性别选择（基于胎儿超声检查和流产）在一些国度被广泛地采用，特别是在印度的部分地

区。即使在美国，一些医生（出于对患者自主权的尊重）不再认为他们有权利拒绝目的在于确定胎儿性别的遗传检测。

医生、遗传学家和遗传学顾问都强烈地认识到，他们已经获得了一把通往一座拥有强大信息的图书馆的钥匙。他们并不想坐在所罗门的王位上。他们应该做什么呢？随着遗传检测越来越普遍，如同在管理保险公司和雇主遗传信息方面已做到的一样，医生们将尝试对公众进行适当应用检测结果的指导。在缺乏规则的情况下，医生们会比以前更有可能同意人们向他们提出的请求。



八细胞人类胚胎。［感谢圣路易斯市不育症中心主任西尔伯（Sherman J. Silber）博士提供照片］

22. 冷冻胚胎
人还是财产?

戴维斯对戴维斯的官司

玛丽·休·戴维斯（Mary Sue Davis）与尤尼奥尔·戴维斯（Junior Davis）1979年相识，当时他们都在军队服役，驻扎在德国。他们于1980年4月结婚。6个月后玛丽怀孕，但这是一次输卵管妊娠，她做手术切除了一侧的输卵管。在接下来的几年中，她4次输卵管妊娠，最终导致了不孕。1984年，戴维斯夫妇想要收养一个孩子，但孩子的生母在最后一刻改变了主意。玛丽跟尤尼奥斯·戴维斯遂决定尝试体外受精（in vitro fertilization，IVF）。

诊所里的医生用激素控制玛丽的排卵期并刺激她的卵巢以产生比平常更多的卵子。他们用腹腔镜吸取卵子，用她的丈夫的精子使其受精，对受精卵分裂成八细胞簇的过程进行监控。大约3天后，医生们从这些小胚胎中挑选了几个送入玛丽的子宫。从1985年开始，玛丽共做了6次体外受精（IVF），花费了3.6万美元（这在今天也是一笔相当可观的费用），但她仍旧没有怀孕。她的经历在当时并非罕见。尽

管 IVF 技术已经比较成熟，一名叫布朗（Louise Brown）的女孩已在英国出生，但进展还是十分缓慢。总的来说，在 20 世纪 80 年代中期，IVF 诊所数量快速增长，而每个周期的成功率大约为 15%～20%。

戴维斯夫妇决定推迟几个月再做第 7 次 IVF 尝试，直到诊所提供细胞保存业务。到 1987 年，许多 IVF 诊所采用了可以使人类胚胎安全地冷冻和解冻的新技术。研究表明，将这些显微镜下可见的细胞团冷冻几年，然后解冻并将其植入，其成功率可能与新近创建的胚胎一样。在吸取卵子时，医生们可以收集比每次妊娠尝试所需多得多的卵子。细胞保存技术为冷冻每一个吸取的卵子（有时是 25 个）提供了可能性。人们可以植入 3 或 4 个胚胎，并将其他胚胎冷冻起来，以备这位女士没有怀孕并希望再作一次尝试。

在玛丽做下一次 IVF 尝试期间，医生们取出了 9 个卵子。1988 年 12 月 10 日，他们将 2 个胚胎送入她的子宫，并冻存了 7 个。她还是没有怀孕。1989 年 2 月，尤尼奥尔·戴维斯提出离婚。在离婚过程中，夫妇双方唯一不能解决的问题是如何处置那 7 个冷冻胚胎。玛丽在想尽办法怀孕和生孩子的过程中投入了太多精力也忍受了太多痛苦，她坚持想要利用这些胚胎成为一名母亲。尤尼奥尔强烈地反对利用这些胚胎，因为如果成功的话，这会作为一段已经终结的婚姻的继续而强加给他父亲的身份。他们将此事诉诸于法庭。

在决定胚胎处置方式的审理过程中，尤尼奥尔认为他不相信自己能够和一个他已经离开的女子所生的非婚生子女建立良好的亲子关系。他承认自己的观点受到儿时经历的影响。他是一段有 6 个孩子的婚姻中的第 5 个孩子，父母在他 5 岁时离异。此后不久，他的母亲精神崩溃。于是，他和 3 个兄弟孤儿般地度过了他们的童年。他每月见母亲一次，而在父亲 1976 年死去前仅见过他 3 次。

尤尼奥尔说他很害怕将孩子带到一个注定有苦难童年的世界。在他看来，在母亲子宫里开始生长发育之前父母已经离异就是一个不祥的开端。尤尼奥尔想要毁掉冷冻的胚胎，他甚至不想匿名捐献给不能产生卵子的女性。他感觉没有人能保证他遗传学意义上的孩子会出生在一个有利于成长和婚姻长久的家庭之中。

在戴维斯案件审理期间，世界上保存有成千上万个胚胎，但全世界还没有法院被请求判决过谁应该在离婚后取得胚胎的监护权。只有 3 个相关案件曾被判决过，其中两个涉及了一点擦边问题。第一桩发生在 1978 年，一位纽约妇女起诉哥伦比亚基督教长老会医学中心，因为该中心的一位产科医生有意地毁掉了一个正在用她的卵子尝试进行 IVF 的硅化盘。她获得了 5 万美元作为精神损失赔偿，而那位医生因此丢了工作。第二桩发生在戴维斯案件审理期间。一对夫妇控告弗吉尼亚州诺福克市的约翰斯生殖医学研究所，因为该研究所拒绝将他们冻存的胚胎送到加利福尼亚州圣地亚哥市的一家与之竞争的 IVF 诊所中，而这对夫妇已经搬到圣地亚哥去了。联邦地区法院将此事视为财产纠纷，并命令诺福克市的诊所必须将冻存的胚胎送还其所有者。

第一桩有关人类胚胎不确定的法律地位的案件发生在 20 世纪 80 年代初期，当时一对富有的洛杉矶夫妇马尔西奥 · 里奥斯（Mario Rios）和埃尔莎 · 里奥斯（Elsa Rios）死于智利的一次空难事件。1981 年，他们曾专程到澳大利亚墨尔本的维多利亚女王医学中心去做体外受精。医生已经植入了一个胚胎，冻存了两个胚胎。当里奥斯夫妇一年后去世时，诊所意识到这对夫妇从未表示过他们关于未使用胚胎的处置意愿。诊所在这个问题上没有自己的政策，澳大利亚法律也不能提供任何指导。里奥斯夫妇没有任何继承人，也没有留下遗

嘱。这样，他们冻存的遗产带来了许多复杂的问题。冷冻胚胎的法律地位是什么？如果已去世夫妇没有对胚胎作出任何事先约定，那么政府有权利将胚胎捐给另外一对夫妇或者毁掉它吗？应该由最近的亲属决定胚胎的命运还是由诊所来决定？如果这个诊所将两个胚胎捐献给一对不孕夫妇，生下的孩子有对里奥斯的财产提出要求的权利吗？几乎可以肯定不可能。英国普通法一直假定孩子是其生身母亲（生下他的母亲）的后代。里奥斯胚胎从未转给任何一个不孕女性，但这个案例还是引起了生物伦理学家和其他人有关解决这类基本问题必要性的全面讨论。

1984年3月，当一名叫莱兰（Zoe Leyland）的澳大利亚小女孩（第一个冷冻胚胎产生的孩子）出生时，由里奥斯事件引发的问题变得更为紧迫。若干政府机构迅速组成顾问委员会来制定IVF的业务指导规范，该任务由于两个宗教团体的观点相左而日趋复杂。英国圣公会支持毁掉不用的冷冻胚胎，而天主教会呼吁“在任何情况下都不应该丢弃或毁掉他们”。澳大利亚生命权利联合会也参与进来，呼吁法院给予冷冻胚胎保护。澳大利亚是第一个要求诊所确认在预期死亡或离异的情况下夫妇双方意愿的国家。遗憾的是，美国并没有效法。

戴维斯一案是在田纳西州诺克斯维尔审理的。审理此案的法官是一位有很强烈的反对堕胎（pro-life）观点的人。他将“体外孩子”的“监护权”判给了玛丽·休·戴维斯，而她坚持要用它们怀孕。这位法官的观点明显违背了罗诉韦德案——1973年流产权判决（清楚地定义胎儿不是一个法律意义上的人）。这位法官的观点不可能得到广泛的拥护。

我参与了戴维斯案。作为法院的朋友，包括几个国家医生和科

学家组织在内的许多团体正在准备诉讼要点摘要来挑战那位法官建立其推理的科学基础。作为“法院的朋友”（没有直接参与此案，但在这个问题上有自己的利益），他们的主要目的是澄清关于早期人类胚胎的临床与科学事实。美国人类遗传学会（American Society of Human Genetics，ASHG）的主任委员会要求我评审一份以美国医学联合会名义准备的辩护状，它解释了八细胞期胚胎的生物学性质，并声明将其划归为孩子是没有科学基础的。对我而言，科学方面毫无疑问，然而在伦理方面还是可以争论的。人的八细胞期胚胎没有器官，也没有神经系统；它不能感觉痛苦，也没有其他任何感觉。在这个发育阶段，受精卵已分裂了3次。在显微镜下，这些细胞看上去就像一堆肥皂泡。每一个细胞都可能是全能性的。换言之，如果将它们彼此分开，它可以重新开始变成人的过程，这就产生了同卵双胞胎。

我批准了这份辩护状，ASHG也签了字，希望这是几份有助于上诉法院明确表示它不同意审理法院的文件之一。上诉法院严厉斥责了审理法院的法官，并且没有将冷冻胚胎看作孩子，而将其视为一种特殊形式的财产。上诉法院判决尤尼奥尔对胚胎有完全的控制权，不强迫他违背自己的意愿而成为父亲。玛丽则认为他可能会毁掉胚胎，于是立即上诉。

两年时间内，这个案子一直打到了田纳西州最高法院，此间玛丽的生活已发生根本性的变化。她又结婚了，并且不再希望用与前夫生成的冷冻胚胎怀孕了。然而，她仍旧希望得到胚胎的监护权，希望有权将它们捐献给没有自己卵子的不孕妇女。尤尼奥尔·戴维斯还是希望毁掉胚胎。

田纳西州高等法院对审理法院和上诉法院的判决都不满意。由

于美国最高法院在判决罗诉韦德一案时已经明确拒绝赋予一个胎儿以人格。田纳西州高等法院既认为审理法院赋予人类胚胎人格的理由不能成立，也驳斥了上诉法院作出的胚胎是财产的判决，认为无论如何特殊胚胎都不是财产。相反，高等法院认为未植入的胚胎处于一种“中间类别”，因为它们是“可能的人类生命”，但并不具有完全的人类生命。当然，法院的观点同许多美国人的观点相冲突，特别是天主教徒们笃信人的生命起源于怀孕的一瞬间。

田纳西州高等法院不得不决定父母哪一方应获得胚胎控制权。由于玛丽承认她不再寻求将这些胚胎植入自己体内，所以高等法院很容易作出判决。在 1992 年 6 月 1 日作出的判决中，高等法院的观点是：“通常来说，如果另一方除了正在被讨论的胚胎的方法外还有其他方法可以成为父母，希望避免生下孩子的一方应该获得支持。”于是，高等法院将 7 个戴维斯胚胎控制权判给了尤尼奥尔。他立刻要求毁掉这些胚胎。田纳西州高等法院中唯一的一位女法官——多尔蒂（Martha Craig Doherty）书写了这份判决书。

一个高等法院的判决仅仅是修订合理的法律条文的开端，而不是终点。很明显，当时注定会出现许多类似的案件。第二桩判决发生于 1995 年 1 月，当时纽约的一个审理法院遇到了与戴维斯案件极其相似的情况，却作出了截然不同的判决。1993 年，卡斯（Maureen Kent Kass）经过数年尝试未能怀孕。两个月前，她和丈夫生成、冷冻并保存了 5 个胚胎。现在，她上诉要求离婚，但还想继续通过 IVF 尝试怀孕。她的丈夫则希望捐献胚胎供医学研究。法官依据罗诉韦德案条款裁定卡斯应该控制胚胎，因为罗（Roe）认为女性有权利决定终止其妊娠而不必顾及丈夫的意愿，法官推论在此应当采用同样的逻辑。法官说道：“从一个先前的观点出发，卵子与精子的结合是发生在输卵

管隐秘的黑暗中，还是发生在硅化盘的众目睽睽之下，并没有什么问题。胚胎在子宫中发育时否定丈夫的权利，而胚胎在医院冷冻室中时赋予丈夫毁掉它的权利，都是重视过程胜于结果的观点。”

卡斯迅速宣布她将尽快进行 IVF。她的律师斯廷普尔（Vincent F. Stinple）进一步煽动了一场情感风暴，他宣称如果他的当事人通过 IVF 怀孕并生下孩子，那么她会起诉她的前夫以要求孩子的生活费用。这个案子一直上诉到纽约最高法院。最高法院驳回了审理法院的判决，并不准卡斯将胚胎植入或捐献供研究。

类似的争端现在正席卷伊利诺斯州、马萨诸塞州、密歇根州、得克萨斯州、亚拉巴马州和新泽西州的法院。一桩由马萨诸塞州高等法院在 2000 年 2 月判决的案子也是由离婚引起的。尽管已经离婚，前妻 A · Z 想用两个冷冻胚胎尝试怀孕。在离婚之前，她已经获得了丈夫手书的如果他们婚姻终止将由她控制冻存胚胎的同意书。然而，认证法庭的法官偏向于希望阻止 A · Z 使用胚胎的丈夫。给法官深刻印象的是，A · Z 已经是通过成功的 IVF 方法得到一对双胞胎的母亲，而离婚表示当事人之间的关系已发生了巨大的变化，这使原先达成的协议失效。当 A · Z 上诉时，最高司法法院将这个案子置于其目录中。它肯定了下级法院给予一个有利于丈夫的永久性禁令，禁止 A · Z “应用”胚胎。据这个问题上的权威学者、得克萨斯大学法律教授罗伯逊（John Robertson）说，正在出台的法律规章是：“想毁弃胚胎的一方赢，除非另一方没有其他怀孕方法。”

考虑到高不孕率、细胞保存的应用以及高离婚率，我们可以预期会有更多的关于胚胎的法律斗争，尤其是因为似乎很少有法律机关愿意精心制定所需的法规。几乎可以肯定，这种不情愿是由于他们害怕颁布支持罗诉韦德案判决的法律。尽管美国已开业的 IVF 诊所有

100多家，已出生了2万多个体外受精婴儿，而且还有成千上万的人类胚胎保存在“冷冻储藏室”中，但这个行业仍旧没有规范。与之形成强烈反差的是，英国从1990年起已经批准人类生殖与胚胎管制局（Human Fertilisation and Embryology Authority）监控所有的IVF诊所，记录冻存胚胎并强制执行处置规则。

调查表明，已冻存过胚胎的美国人中仅有大约10%的人最终愿意将自己的胚胎捐献给其他夫妇。考虑到选择IVF的夫妇越来越多，大多数做IVF的夫妇确实要冻存胚胎而IVF怀孕率正在增加，美国的液氮瓶中可能已有10万多个人类胚胎。由于仅有少数几个国家要求毁掉胚胎，所以美国以及全世界冻存的胚胎数量还将继续增长。澳大利亚限制胚胎保存时间最长10年，美国、加拿大和法国5年，挪威3年，瑞典和丹麦仅1年。德国只有在夫妇同意的情况下，才可以毁掉胚胎。另一方面，巴西允许长期保存并禁止毁弃胚胎。

1999年，路易斯安那州成为美国唯一的对不需要的冷冻胚胎立法的州。该州禁止毁掉胚胎并要求所有不想要的胚胎应该以“收养植入”的方式予以安置。尽管它还没有从根本上受到挑战，但这项似乎将孩子的地位赋予胚胎的法律，几乎肯定会因侵犯遗传父母的隐私权而被推翻。在美国其他地方，储存策略由各个IVF诊所自行制定。很少诊所，如果有的话，会在没有提供配子的夫妇书面同意的前提下，将无人认领的胚胎捐献。如今，大多数诊所要求夫妇提前详细地说明他们将如何处置未用的胚胎。

1996年夏天，英国人类生殖与胚胎管制局宣布，根据1990年法律，除非遗传父母要求存储更长时间，否则它将毁掉所有的无人认领的、已经存储了5年以上的冷冻人类胚胎。由此已引发了一场全球性的争论。在已知的910位有冷冻胚胎的夫妇中，许多人甚至无法

联系上。他们当中仅有少数人在联络后有回音，可能因为他们已经有了自己的孩子或者已经放弃了尝试。

这个主题占据了英国新闻一周时间。给编辑们的信件将“大规模摧毁计划”比做纳粹死亡集中营。梵蒂冈报纸《罗马观察报》（L'Osservatore Romano）募集了成千上万的意大利夫妇来自愿植入这些胚胎。少数女性确实自愿报了名。一个意大利医生组织愿意出钱将胚胎送到意大利来植给不孕夫妇。直到英国人类生殖与胚胎管制局规定在没有得到遗传父母同意的前提下捐献胚胎是不道德的，这场抗争才宣告结束。1996 年 8 月 1 日，30 个不孕不育诊所的工作人员毁掉了 3300 个冷冻胚胎，大多数情况是将这些胚胎解冻后倾入下水道来完成的。这种戏剧性的事件不会再在英国重演了。1991 年 8 月 1 日起，所有需要冷冻胚胎的夫妇必须首先同意未植入的胚胎将在 5 年后毁掉，除非他们详细说明处理过程。

3300 个“无人认领”的胚胎是所有在英国保存的胚胎数的 1/3。其他 6000 个胚胎的遗传父母中大约有一半将他们的胚胎捐献给科学研究（胚胎发育开始的 14 天内在英国是合法的），30% 仍旧保存以备将来生孩子之用，10% 同意毁掉，8% 将捐献给其他不孕夫妇。调查表明，捐献率低的原因是害怕知道他们有一个遗传学上的孩子存在而不能与其接触，这会令他们苦恼。一些人也害怕当他们自己的孩子知道存在一个不认识的遗传学上的兄弟（或姐妹）时会感到悲伤。

研　究

社会对创造和（或）利用胚胎进行研究的争论比起对存储和捐献冷冻胚胎的争论更加激烈。20 世纪 80 年代，来自十多个国家的蓝色绶带委员会发布了有关胚胎研究的白皮书。英国 1984 年的沃诺克报

告[以主席沃诺克（Mary Warnock）的名字命名]影响最大。该报告确信胚胎研究对于了解不孕、正常发育和出生缺陷是必需的，沃诺克委员会提出一项受研究人员欢迎的规则，建议“研究必须针对体外受精形成的胚胎进行，不论它的起源，上限到受精后14天末……”但是，“对任何超越这个限度的体外受精的活的人类胚胎进行操作或把其作为研究对象都是违法的。”该规则也强烈建议涉及人类胚胎的种间受孕，将人类胚胎放入另一个物种的子宫使之受孕，以及买卖人类胚胎等行为都是违法的。

当选择14天作为对未植入人类胚胎进行研究的时间上限时，沃诺克委员会严格地画了一条线，其理由很清楚：14天是可以识别出一个初具规模的人形的时间——那时的胚胎看起来像人了。那时的胚胎比结束这个句子的句号大不了多少，但已经开始具备人的特征了。依他们的观点，这是禁止进一步用它作为研究对象的最佳时间点。

在里根时代，不允许联邦基金用于研究体外受精过程，更不用说胚胎研究了。克林顿就职后，他迅速取消了禁止胚胎研究的纷繁芜杂的禁令。此后不久，一个19人的专家小组召集起来就胚胎研究问题向美国国立卫生研究院（NIH）提出建议。经过一年的精心策划，由约翰·霍普金斯大学前任校长史蒂文·马勒（Steven Muller）任主席的专家小组总结道，只要研究是在严格准则下进行的，就可以防止胚胎被用于许多人极其反感的试验，NIH应该资助对发育前14天的人类胚胎进行研究。该小组有先见之明地拒绝考虑涉及蓄意创造双生子和克隆的研究（参见第23章），也反对创造其他动物和人的杂交体、将人的胚胎转到动物子宫的尝试，以及开发人造子宫的工作。

马勒报告极力主张结束15年来没有联邦政府资助人类胚胎研究的历史，但它很快就引发了争端。国家天主教主教会议和美国生命

联盟迅即表示反对这份报告。争论最厉害的问题是专家小组建议科学家应该被允许在实验室里利用捐献的卵子和精子生成人类胚胎，研究它们并可以随意毁弃。克林顿总统马上命令 NIH 主任瓦尔默斯不要向这样的研究发放基金。

克林顿知道国会中的许多人对此很恼火，因为 1993 年乔治·华盛顿大学（它实际上就坐落于国会后院）的一位科学家曾进行过人类胚胎研究，这违反了 NIH 的准则。斯蒂尔曼（Robert Stillman）博士实验室的研究人员霍尔（Jerry Hall）披露了此事：他正在进行早期胚胎研究，这些胚胎已经不能正常发育（他所获得的胚胎是一个 IVF 诊所的丢弃物），而他已成功地创建了许多潜在的双胞胎。霍尔设法剥离开 17 个处于二、四或八细胞期的人类胚胎，并耐心地使所分离的细胞长成 48 细胞克隆。当《纽约时报》调查这项研究时，曝光了霍尔从来没有获得人类研究委员会[通常称为机构审查委员会（institutional review board，IRB）]的批准来进行这项试验。乔治·华盛顿大学的 IRB 最后裁定这位研究人员违反了 NIH 的规定。1994 年末，大学命令这两个人销毁所有的工作记录，并不准再发表基于该研究的论文（这一措施使人回想起二战结束后有关人们是否应该尝试用纳粹通过非人道试验获得的知识来造福人类的争论）。

双生子试验已广泛应用于畜牧业和人类胚胎，媒体对此产生了极大兴趣。《时代》、《新闻周刊》（Newsweek）和《美国新闻与世界报道》（US News and World Report）都涉及了这个问题，正如每家重要的报纸和新闻网络所做的那样。时代/CNN 的民意调查表明："2/3 的美国人反对人类克隆，大约 2/3 的人相信这是违背上帝意愿的。"

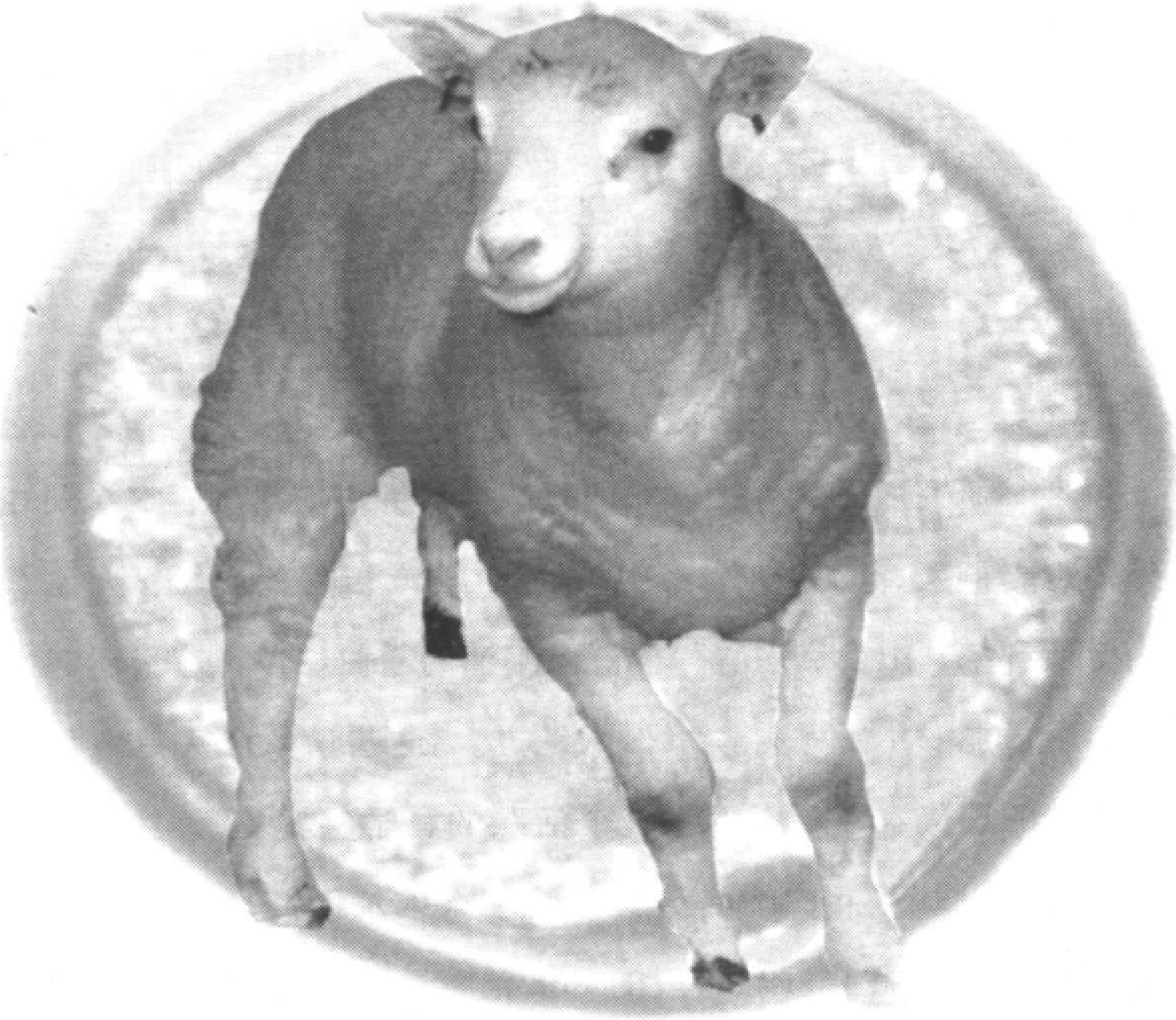
NIH 顾问专家小组对人类胚胎学研究的建议在暴风骤雨般的冲突中迷失了方向。1995 年 8 月，众议院通过了一项拨款议案，

禁止利用联邦基金资助胎儿研究。结果，美国在早期人类胚胎方面几乎没有什么重大研究。大部分成果集中在英国，那里的研究人员经常能够从最近的流产获得新鲜材料和生成胚胎用于研究。除了确证女性在流产时没有受到丝毫强迫并且她同意捐献组织是在完全知情的情况下之外，英国还要求进行流产的医生不能直接与某项研究有关。科学家正在利用所获得的胚胎来研究器官是怎样形成的。他们也正在研究最早的胚胎以发现什么细胞中的哪些基因是于何时活化的。

14 天规则最早由沃诺克委员会于 1984 年首次确定，已被其他许多国家所采用。遗憾的是，它预先阻止了许多重要的研究领域，而这些领域可能增进我们关于人类发育少得可怜的知识。例如，如果规则允许研究人员研究生长到 28 天末的胚胎，科学家就可以研究神经管的形成，该组织形成脊柱（这个过程主要在大约 21 到 27 天完成，此时胚胎约 3 毫米长）。管的合拢和关闭错误将导致脊柱裂，这是一种最为常见的先天缺陷。现在有一种在怀孕 15 周时针对胎儿脊柱裂的产前检测已被广泛应用，大多数知道她们怀有一个患病胎儿的女性会设法流产。神经管关闭方面的研究可以深入了解这个环境与遗传因子相互作用所致的疾病。反过来，又可以改进预防方式，即建议所有计划怀孕的女性每天服用叶酸 400 毫克（一种 B 族维生素，将使脊柱裂的危险降低一半）。其后，这将大大降低因此而流产的孕妇人数。

一些人承认对胚胎进行研究的重要性，但却强烈反对人为地、有目的地创建胚胎。他们认为只能对那些不需要的冷冻胚胎进行研究。遗憾的是，这种选择并不能研究受精本身。这方面的缺陷占不孕原因中的很大一部分，大约 6 对夫妇中就有一对会有这种问题。

冷冻人类胚胎有形成需要尊重的人的生命潜力。没有人（包括那些提供配子创建它们的人）有权利使它们遭受可怕的试验或以其他方式误用它们。然而，在这个领域中，人们并不认为14天规则是一成不变的。我们需要一个更大的窗口来开展这项重要的研究。



多莉——第一只克隆哺乳动物。［经许可翻印自 1997 年 2 月 27 日《自然》杂志，©麦克米伦杂志有限公司（Macmillan Magazines Ltd.）］

23. 克隆 为什么人人都反对?

多莉

罗斯林研究所是世界上领先的畜牧业研究中心之一，它掩映在爱丁堡附近一群整齐的建筑物当中。这个地方被起伏平缓、无比翠绿的山脉所环绕，山上点缀着一群群数不清的雪白绵羊，这里看起来不像是一个可能发生重大科学事件的地方。这些景象似乎更像是一个非常成功的现代农场，而不像一个活跃的科学实验室。然而，就在这里，1996和1997年由哺乳动物胚胎学家维尔穆特（Ian Wilmut）领导的一个科学小组通过与邻近的PPL治疗公司合作，克隆了一只叫“多莉”（Dolly）的绵羊，它一夜之间成了世界上最著名的动物。

维尔穆特和他的同事们创造了多莉，也就否定了生物学的一条基本定律：从一个取自成年哺乳动物的体细胞是不可能生成其遗传学拷贝的。多莉不是通过精子和卵子结合产生的。她来自于一只6岁的道赛特母羊的乳腺细胞内的遗传物质。当然，多莉的基因组确实是一个精子和一个卵子结合的产物。她的遗传学父母就是那只被克隆

的道赛特母羊的父母。 科学家在玻璃皿中将从那只道赛特羊的乳腺细胞中取出的细胞核注入到另一只羊的卵子中，然后将它送入另一品系的代理母亲子宫中，从而创造出多莉。

在自然界巨大的进化树上，人类这一枝和绵羊那一枝起源于同一树枝。 既然维尔穆特可以克隆绵羊，我们就有充分的理由认为最终可以克隆人类。 在我们这个物种的历史上，难道还有其他什么事情比我们可以避开赖以进化的遗传重组和生殖机制的发现更引人注目吗? 除非人类生物学存在某些迄今为止还未发现的方面妨碍克隆（这似乎不可能），克隆同基因修饰最终将推动人类进行一次具有重大意义的科学与文化之旅。 在遥远未来的某个时刻，我们将一定能够引导自己的进化。 在某些方面，维尔穆特的实验同证明地球围绕太阳旋转一样伟大。

在多莉出现之前，所有的人以及哺乳动物的生命都是从精子同卵子结合开始的。 第一个细胞（受精卵）在它的细胞核中包含有一整套创造一个成年动物所需的全部基因。 第一次细胞分裂后，受精卵产生的细胞仍然是全能性的，也就是说，它们每一个都可以长成一个人。 这就是为什么会产生同卵双生子的原因。 科学家一直认为这种全能性会迅速衰退。 不然的话怎样建立起发育体制或者形成器官呢? 随着首次分裂形成的 2 个细胞分裂成 4 个细胞，然后再分裂成八细胞簇，依此类推，一直到 3 周后，组成一个含有数以亿计细胞的胚胎，每个细胞出于某种原因必须被重新编程，执行特定的任务——成为心脏细胞、肾细胞或脑细胞。 科学家有充分的理由推测这种精细的分化是以丧失全能性为代价的。 他们认为，一经发生就一定形成，如心脏细胞的遗传程序太复杂以至于不可能允许其回溯历史，再按照创造一个完整胚胎所需的一套方案来重新组织自己。 尽管一个心脏细

胞的核具有构成完整人类基因组的所有基因，但大多数科学家相信，许多基因永远处于非激活状态。

1952 年，科学家第一次对细胞的遗传程序是固定的观念提出了挑战，当时他们将早期青蛙胚胎的细胞核取出，将其注入到除去所有遗传物质的青蛙卵中。令人惊奇的是，这个遗传工程生成的卵子竟然长成了一只青蛙！1975 年，一位名叫格登（John Gurdon）的英国胚胎学家用取自成年青蛙皮肤细胞的细胞核重复了这个实验。克隆细胞无一例外地长成了蝌蚪，但无论如何不再继续生长。格登的实验有力地证明了动物不能从成年细胞克隆。在接下来的数年中，很少有科学家决心拿自己的前途来冒险冲击这个壁垒。

在 20 世纪 80 年代末期，几个研究小组确实利用取自囊胚细胞（生成胚胎的细胞团）的核物质克隆过绵羊和奶牛。这是另一种形式的克隆，更类似于有意地创造同卵双生子。人们可以将其视为“水平”克隆，因为复制事件（生成双生子）并不涉及从父母（一只已经死去或自主生存的动物）那里拷贝一份基因组。更恰当地讲，是将一个细胞团打散，本应该由这些囊胚细胞发育而来的动物的多个拷贝就被创造出来了。

1996 年，维尔穆特及其同事展示了他们可以用一个胎儿细胞（它已经很成熟，所有的生殖生物学家都认为事实上它已经走完了不可逆的任务之路）的 DNA 作为核物质来克隆绵羊。尽管他们的实验几乎没有引起什么注意，但它确实基于一种新的思想，为多莉的出生奠定了基础。维尔穆特猜想从成年细胞成功克隆哺乳动物的奥秘不在于基因而在于环绕细胞核的细胞质。他们依据对细胞周期的了解，将细胞诱导进入静止期（细胞的休眠状态，在此期间 DNA 是静止的），这会放松对细胞核固定程序的束缚。绵羊胎儿细胞的成功鼓舞他们

去重复和扩展他们的实验。

他们到底做了什么呢？他们用激素注射来使苏格兰黑面母羊过度排卵，这非常类似于治疗不孕女性，从她们身上收集更多的卵子以便体外受精。他们利用腹腔镜从黑面母羊的两侧卵巢获取卵子。然后，将这些卵子置于显微镜下，用一根极其纤细的吸管刺破它们，非常精确地将核（包含所有基因的小囊）吸出细胞。然后，他们从利用外形截然不同的绵羊品系（道赛特羊）活检组织预先制备的体外培养细胞中分离出一个细胞核（包含所有的互补 DNA），并用适度的电击（使细胞壁上生成小孔）来诱使这个细胞核进入遗传学上空白的苏格兰黑面母羊的卵子。他们将这些克隆培养 6 天，在此期间须仔细监控以发现不良发育的征兆。然后，他们将看上去健康的克隆胚胎转移给已经在激素水平上准备好怀孕的苏格兰黑面母羊。

他们用了 3 组细胞进行实验：一组来自 9 天的胚胎，一组来自 26 天的胚胎，还有一组来自 6 岁母羊的乳腺。总而言之，他们通过融合去核的卵子和胚胎细胞或胚胎母细胞创建了 385 个可能的克隆，并通过融合去核的卵子和成年的乳腺上皮细胞所创建的细胞做成了 277 个潜在的克隆。大多数母羊并没有怀孕，而那些确实怀孕的母羊，绝大多数也流产了。代理母亲总共生下了 8 只羊羔。它们当中 7 只来自用绵羊胚胎或胎儿产生的细胞，表明早期实验的正确性。由成年道赛特羊乳腺细胞创建的 277 个融合细胞中，29 个桑椹胚（胚胎前细胞团）被植入代理母亲，13 只母羊怀孕，只有一只生产——产下了多莉。由于是一只道赛特母羊的遗传学克隆，所以多莉看起来与它的生母苏格兰黑面绵羊没有什么相似之处。

多莉有遗传学母亲吗？有遗传学父亲吗？答案是肯定的。从遗传学角度，它是生下那只道赛特母羊（用它提供体细胞产生多莉）的

那对绵羊的后代，也就是说，多莉是那两只绵羊的遗传学孩子，它们也是那个提供克隆多莉所用细胞的绵羊的父母（从世代的角度看应该叫它们为祖父母），而多莉也是提供乳腺细胞（成为她遗传组成来源）的绵羊的同卵双生姐妹。当然，它们的同一性仅仅是从遗传学角度看，而不是从环境角度来看。毕竟，多莉的出生几乎比其孪生姐姐晚了7年！

多莉的年龄问题令人迷惑。她是一只一岁的幼畜还是年迈的绵羊（就期望寿命、生殖能力和疾病风险而言）。我们知道，如同整个生物体一样，细胞也有其期望寿命，通常是按照衰老前细胞期望分裂的次数来衡量的。多莉从一只相对年龄较大的绵羊的细胞发育而来，确定其生物学年龄将十分重要。早期研究表明（但还没有证明）多莉会比同期出生的普通羊羔的寿命短。*

对多莉的反应

1997年3月，地球上每一个有文化的成年人都知道，多莉的出生引发了史无前例的公众反响。突然间，维尔穆特这个举止温和的家伙，成了世界上最知名的生物学家。苏格兰低地被世界新闻界所包围，相当多的载有摄像工作人员的有篷货车占据了运输绵羊卡车的道路。在这个星球的每个角落，几乎所有听过这个故事的人似乎都感觉到人类获得了新的巨大力量，而许多人担心我们也许不能驾驭它。

多莉的新闻引出了两个截然不同的“一边倒”群体。一群人（政治家、消费者积极分子、生物伦理学家、宗教领袖和律师）催促

---

* 2003年2月14日，6岁（相当于普通羊平均寿命的一半）的多莉因早衰及肺癌被执行了安乐死，这些病症与克隆是否有关尚不清楚。——译者

尽快制定禁止克隆人的政策。另一群人（生殖生物学家、畜牧科学家以及投资银行家）则加快进行其他的克隆实验，大多数实验涉及的是农畜。法国总统希拉克（Jacques Chirac）迅即宣布他将要求发达国家七国集团禁止人类克隆。他还召集了专家小组来讨论人类克隆的前景及所带来的“恐惧”和“妄想”。德国研究协会主席弗林希沃尔德（Wolfgang Fruchwald）迫切要求总理科尔寻求全球性禁止人类克隆的途径；中国科学院宣布它将禁止克隆人；在日内瓦，世界卫生组织总干事中岛（Hiroshi Nakajima）博士称人类克隆是一种在任何情况下都不应该进行的极端形式的实验，因为它亵渎了人的尊严。克林顿总统宣布暂停支持由联邦基金资助的与人类克隆相关的研究项目，并要求国家生物伦理咨询委员会在90天内向他提交一份建议。有一次出乎意料的转折，当维尔穆特在英国国会（国会几年前就颁布了一部一直以来被解释为禁止人类克隆的法律）前露面公开反对人类克隆时，遭到了人类生殖与胚胎管制局的迪奇（Ruth Deech）的驳斥，她说可以想象一些极特殊的情况而这些情形在伦理上是站得住脚的。

罗马天主教主教会议助理秘书长库特（Nicholas Coote）宣称每个人都拥有两对生物学父母的权利。然而，他很快说明人类克隆与每个人都是独一无二的教义不相冲突。否则的话，自然产生的人类同卵双生子的道德地位又是什么呢？专业遗传学评论家里夫金（Jeremy Rifkin）呼吁对克隆人类行为进行刑事处罚，而且建议对进行克隆者的刑期应长于被判决为强奸罪的人。在麻省理工学院（这里是少数几个似乎可以找到一些克隆幽默的地方之一），一份学生报纸4月刊宣称学校将“用新的最先进的克隆技术来创造一个超级人种”。这份报纸也报道说，一位“出众”的学校行政长官将是未来行政克隆人的模板。在一次新闻采访中，这位长官声称自己就是那个将“管制

其他所有人”的“原型”。

从丹麦到巴西，科学家们急于重复和扩展维尔穆特的工作。在牲畜奶和肉的平均产量增加所带来的潜在经济利益的驱动下，许多科学家尝试克隆牛。多莉出生一年后，巴西圣保罗大学的兽医学家维辛顿（Jose Antonio Visinton）宣布他已成功利用胚胎分离克隆了牛。他不是复制单个细胞，而是将牛早期的囊胚细胞分离，并将其转给代理母亲，为同卵双生小牛犊的出生创造了条件。这种“实验室双生子”在技术上要比创造多莉所使用的核转移技术容易得多。

1997年7月24日，就在多莉出生5个月后，罗斯林研究所和PPL的研究小组宣布从胎儿细胞克隆的5只羊羔已经出生，它们已被插入了一个人类基因（基于知识产权方面的原因，他们没有透露是哪个基因，但几乎可以肯定该基因的蛋白质产物对治疗一种人类疾病非常重要）。对其中一只叫“波莉”的羊羔的研究表明，它已经将人类基因整合到自己的细胞中了。即使那个基因的产物还没有被很好地表达，但可以将人类基因随机地插入绵羊胚胎细胞基因组，并且从这个细胞克隆到的动物发育正常的事实，对开发新的治疗方法已具有重大意义。波莉的诞生是改善生产转基因动物（未来药厂）方法的一个重要里程碑（参见第14章）！它也使异种移植（参见第16章）的梦想向现实迈进了一大步。

1997年8月，位于威斯康星州的一家小型生物技术公司——ABS Global公司宣布它已经开发出一种高效克隆动物的方法，10只克隆的霍斯坦种乳牛即将出生。这项公告紧跟在ABS发布的另一项公告之后，一天前ABS宣布了世界上第一只通过体细胞核转移（如同多莉一样）创造的牛已经出生，它是一头名叫“基因”的公牛。ABS公司采用了佛罗里达科学家威拉德森（Steen Willadson）改进的技术。威拉

德森博士认为，如果人们将一个成年细胞变成胚胎细胞，然后克隆这个胚胎细胞，妊娠成功的机会就会增多。在这一双重克隆过程中，他们首先用维尔穆特的方法创建了一个克隆，然后将细胞从所获得的囊胚细胞中分离开，并再次用去核卵子与它们融合。开始形成胚胎后，将它们转移到代理母亲身上。维尔穆特采用的技术大约每 60 次怀孕可以产下一个活的克隆（1%～2%），而 ABS 公司宣称其成功率接近40%。

除了促进农业技术进步以外，哺乳动物克隆还有其他可能的应用吗？濒危物种保护和促进异种移植方面的进展是两个重要的应用领域（参见第 16 章）。1999 年，人们通过体外受精并移入一只豢养家猫的子宫后，获得了一只珍稀的非洲猫。尽管没有任何家族相像之处，那只代理猫妈妈还是非常喜爱她意料之外的小宝宝。克隆还会远吗？克隆还有许多潜在的应用，例如一位养猫爱好者认为，克隆可以使宠物永生。当然，事实不是这样，但可以给悲伤的主人提供一只克隆的宠物，它和死去的遗传学“双胞胎”宠物难以区分。

人类克隆的道德问题

全世界对多莉诞生压倒多数的反应一直是细胞核转移技术（克隆技术在科学文献中是这样定义的）不应该应用于克隆人类。然而，看过许许多多的道德声明之后，人们不得不去面对一些严肃的问题。当然，对克隆人这个概念的厌恶是许多人共有的。这种厌恶源于何处呢？每一个人有权利从生命起始（怀孕）就具有一种独一无二的遗传结构，这一点似乎是内心深处一种坚定不移的信仰。例如，欧洲议会对克隆所作声明的第一句话是：“每一个人都有自己遗传唯一性的权利，必须继续禁止克隆人类。”那么，什么是同卵双生（发生概

率大约为每270次生产中就有一次）呢？双生子一生下来就被剥夺了基本权利么？同卵双生子是自然克隆和正常妊娠的结果，夫妇双方（如果他们考虑的话）想当然地认为生出的孩子是遗传学上独一无二的。其实，同卵双生子，不管希望与否，从来就没相同过，因为人们努力让孩子不要表现出那些会增进他们同一性机会的行为。另一方面，有意的人类克隆（不管是把胚胎分离成8份还是细胞核转移技术）都事先知道并有意违背这种自然权利。

准确地讲，对那些用非遗传学唯一性方法创造的人来说危害是什么呢？同卵双生子是相互的遗传拷贝。人们以某种方式贬低了他们吗？怎样贬低的呢？精神病学家研究同卵双生子已有一个世纪了，没有发现双生子有害的证据。相反，同卵双生子相互之间通常有一种亲密的、支援性的关系，这在我们这个问题成堆的社会中是一笔极好的财富。简而言之，没有证据表明人们会因为是双生子而受到伤害。

事实上，如果一个人以一种非遗传学唯一性的方式被创造就会受到伤害的观点是建立在一个错误假设基础上的，即我们之所以独一无二是因为我们的基因。除了科学上的错误之外，这样一种假设是向遗传决定论和危险的政治思想投降。不论是不是科学家，生活经验都可以使我们每个人确信，我们是与世界上各种各样的事物相互作用的产物。所有生物在任何一个时刻都体现出其遗传编码与环境之间的相互作用历史。

更进一步，从遗传学角度看，人们甚至可以认为与任何一个自然怀孕的个体相比，克隆个体会有更为丰富而且多变的遗传组成。他或她的每一个细胞事实上有来自3个个体的基因。像其他人一样，其核基因组是来自两个个体（在这个例子中是它的“孪生兄姐”的父母）的生殖细胞间正常受精的结果。除此之外，克隆个体还从第三

个个体（将细胞核转移入的那个卵子的提供者）遗传了线粒体 DNA（编码少数几个重要基因的小型环状 DNA）。在去除细胞核的卵子细胞质中有成千上万的环状线粒体 DNA 的拷贝。最后，由于克隆个体的基因组已在体细胞中存在了数年，所以几乎可以肯定它已获得了许多突变，这使得它与由受精卵发育而来的个体有所不同。

对人类克隆最猛烈的抨击看起来源于那些极富想象力的人，其中的确有一些想象是可能的，然而，没有必要担心。例如，一些人或集团可能会为了私人或破坏性的目的创造具有某种遗传拷贝的军队，这样的担心在现实生活中没有任何基础。克隆需要人的卵子以及愿意担当代理母亲的女性，这两样在现在和将来都会十分稀缺。将来有可能科学家们最终会发现一种方法来修饰去掉细胞核的牛或猪的卵子，利用它们作为人类体细胞核合适的家。科学家们要么是转移人的线粒体 DNA，要么是转变动物的线粒体才能满足人类体细胞的需要，但这也可能是一个无法逾越的难题。假设技术上成功，这将为廉价克隆扫除一道主要的障碍。然而，对我而言还是很难想象，哪个国家的哪个管理机构会批准为了在临床上尝试使用动物卵子而必须进行的那些实验。毋庸置疑，只要有充足的资金，就可以获得像代理母亲所能提供的那样宝贵的服务，但没有人能秘密地完成这些工作。全球的道德监测会说服所有政府和所有的社会团体不要尝试进行人类克隆，但还没有任何机制可以阻止少数人的个别行为。

对技术问题的讨论可能偏离了主题。如果最根本性的恐惧是我们正在进入一个能够复制人类基因组的美丽新世界，那么我们必须确信我们了解克隆人。即使有人可以制造某个人的许多拷贝并准备养活一打的克隆，令人怀疑的是，是否它们当中任何一个都会过上类似于其基因组父/母的生活。是的，迈克尔·乔丹的克隆可能会

高大、英俊并且富有运动天赋，但是由于每一个克隆成长的环境同塑造乔丹的环境有着天壤之别，就不可能预测他们的生活会怎样。会有一个克隆变成篮球明星吗？可能。但为了发现篮球明星就要等上25年之久，这足以劝阻那些对克隆非常感兴趣的狂热球迷。

由于分子生物学领域还在不断快速地发展，人们可以想象出比克隆人更为荒诞的情景。例如，一些人在将来某一天可以尝试结合基因转移和克隆技术来创造全新的、拥有一些“人类”能力的灵长类动物。这个阴暗的幻想让人回想起威尔斯的小说《莫罗博士岛》。这部经典的科幻小说讲述了一位声名显赫的医生，他发现了如何规避免疫和遗传屏障来创造一个“完美的人”，后来他将自己流放到一个遥远的太平洋小岛上。这样一种行为事实上与任何一种宗教的教义都相抵触，也违背了所有的伦理体系，同样也违反了现有法规。没有一个在道德社会中占有一席之地的国家会允许这种行为。然而，如果研究发现将一个动物的基因转移到人的胚胎中是治疗某种人类疾病唯一的措施，那又会怎样呢？进行基因转移就是不道德吗（假设其准父母完全知情并同意）？接受治疗的胎儿就要低人一等吗？

第一位生而具有成年人基因组拷贝的克隆人最有可能是在一种什么样的情形下来到这个世界呢？有可能是这样的，一位极其自负的生殖生物学家为了成为“第一”而克隆了自己。但我认为克隆人更有可能是在某种能够异常激发我们同情心的情形下出生的。例如，设想一位已经42岁的女性在一次车祸中刚刚失去唯一的孩子（6周大的婴儿）和她的丈夫。她准备从刚刚死去的孩子身上取一部分组织，并说服她的朋友——一位不育专家将孩子的细胞核转移到她自己的一个卵子中，然后放入她的子宫。由于她没有见到她失去的婴儿长大成人是什么样子，所以这位女性不会有先入为主的观点来看待这个克隆孩子

未来的生活。谁会谴责这种行为呢？这种行为伤害人类吗？

我们将会对第一个克隆人的诞生作何反应呢？这种反应是否取决于我们了解此事的方式？倘若十年内的新闻都在以电视独家采访和互联网传播的方式讲述一位可爱母亲和一个漂亮宝宝的故事，这个克隆人还能不名垂青史么[每年在《人物》（*People*）杂志上都有图片故事]？我想，比起道德上的厌恶，人们主要的反应更可能是好奇和狂热。如果这件事发生，也许社会最终会视其为个别人（或夫妇）为了强烈的个人目的所作出的选择。如果我们谴责他们的行为，那么难道我们没有威胁生育自主权这个一般性原则吗？我们大多数人不是都热切拥护婚姻和生育是政府都不能干涉的自由吗？如果这个世界不会因为少数人通过克隆方式获得孩子所作出的这种不寻常的选择而遭受什么切实可及的伤害的话，那么我们禁止它的理由又是什么呢？

我认为对人类克隆最有力的反对观点是，当克隆产生的孩子了解到自己来源的性质时，可能遭受太大（也许非常严重）痛苦的风险。但可以肯定，克隆人所背负的情感包袱不会多于（也许更少于）那些被不同人种收养的孩子、被收养进入同性恋家庭的孩子或者由捐献的冷冻胚胎产生的孩子。每天都有这样的孩子被我们迎入社会。总的来说，比较明智的做法似乎是宁可在保护潜在的孩子方面犯错误，也要禁止任何理由的人类克隆。当然，禁止它并不会表示就能阻止人类克隆，其结果往往是导致人类克隆很少见，而且是秘密进行的。当然，无论采用什么规则，我们仍然必须预见人们对第一批克隆人作何种反应。道德上所允许的唯一反应是欢迎他们成为人类的一员。

干细胞

如果通过克隆创造人类绝对是不道德的话，那么是否可以为了其

他目的克隆具有全能性的人类细胞，也就是能够发育成人的细胞呢？1999年，一个近乎改变世界的发现——可以从人类胚胎中分离具有全能性的细胞并培育和保存它们，成为回荡在国会和白宫会场中的主要生物伦理问题。

从1981年起，科学家已经能够分离和操作小鼠胚胎干细胞，这为创造转基因动物提供了技术基础。尤其是在了解基因在发育和疾病过程中所起作用时，转基因小鼠已经成为一种最有价值的工具。

在20世纪80和90年代期间，传统知识认为人类胚胎细胞非常早地就永久性地丧失了全能性。然而，1998年末，两个私立科研实验室报道了令人信服的证据，表明他们已经分离并培养了人类胚胎干细胞并可阻止其高度分化。1999年，十多篇公开发表的研究论文迅速扩展了该领域的研究。即使这项工作还处于萌芽阶段，它已经发出了医疗革命的信号。在接下来的几年中，我们可以看到细胞移植治疗的出现，如，促使培养的干细胞分化成一种合适的脑细胞来植入患有帕金森病的人或变成胰岛细胞后移植给糖尿病患者。在未来大约20年的时间内，爬上组织支架的细胞可能成为种子，长成人们急需的器官。人们可以想象这样一个世界，到那时可以为需要器官的人无限量地提供器官。

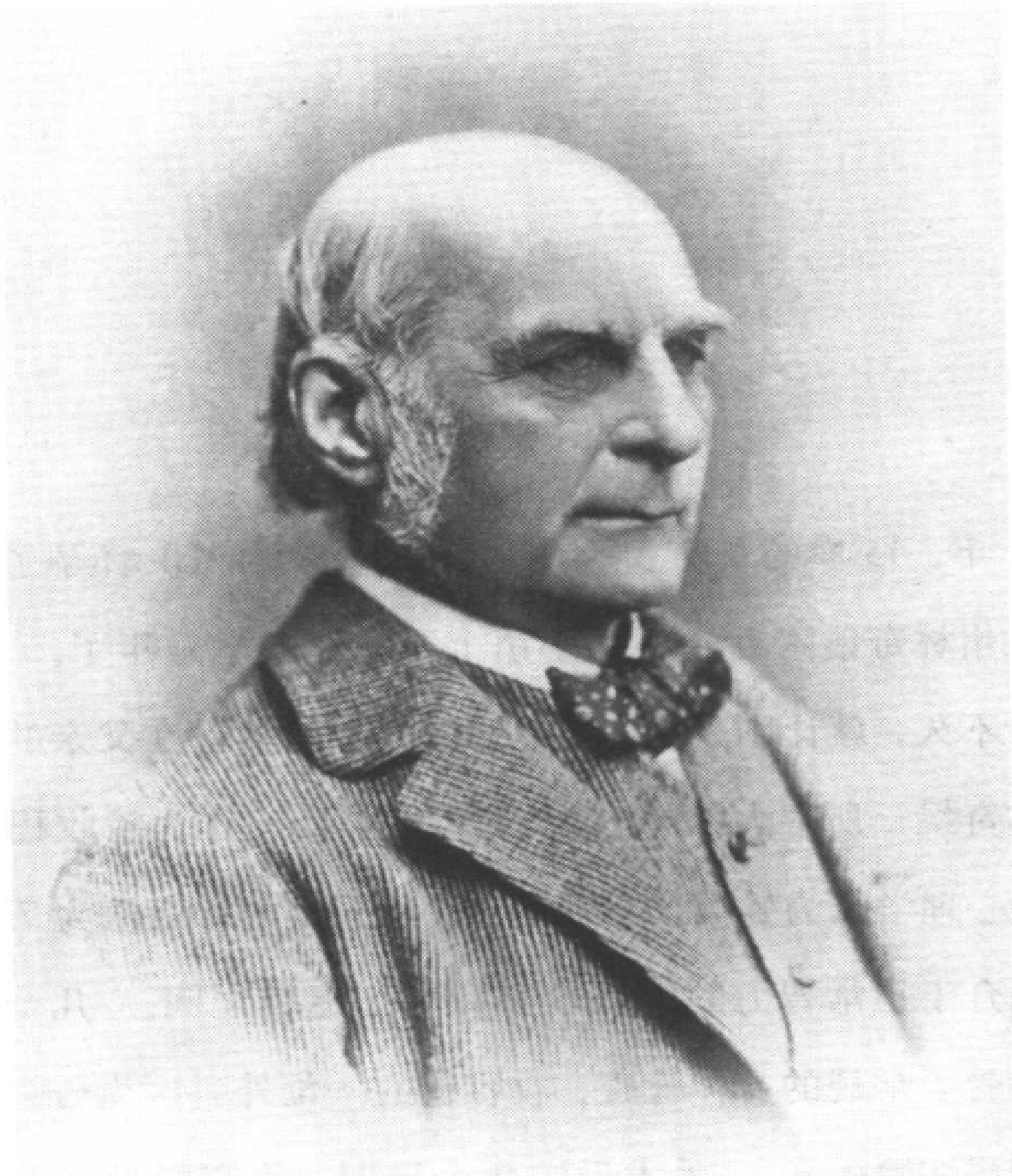
发现人类干细胞的报道立刻被有关流产的争论纠缠上了。在美国和其他许多国家，利用联邦基金进行损坏人类胚胎的研究是违法的。然而，到目前为止，这些异常珍贵的干细胞的最好来源是那些不想再尝试怀孕的不孕夫妇所保存的冷冻人类胚胎。应用偶尔从流产获得的组织对科学家来说兴趣不大，因为它们显然存在时间、组织的使用权、感染风险以及其他问题。应用来自有计划流产的组织是另一个可能性，但可以预料其将遭到强烈的反对。

1999年，英国强制暂停资助人类干细胞实验一年，让公众讨论相关伦理问题。法国最高法院建议取消国家对人类胚胎研究的禁令。美国国家生物伦理咨询委员会建议克林顿总统批准联邦基金资助干细胞研究。1999年末，美国国家卫生研究院（NIH）发布了批准资助干细胞研究的指南，但是禁止扩展到从人类胚胎获得所需的细胞系，而将这部分工作留给了私人投资领域。在国会大厅里为胚胎争取权利的游说团体有点惊奇地发现他们遭到一些团体的有力回击，这些团体代表了那些成千上万将干细胞治疗作为唯一治愈希望的患者。

有关应用冷冻胚胎作为可以挽救许多人生命的研究中迫切需要的细胞系方面的伦理讨论，让人回想起了数年前公众对于一对加利福尼亚夫妇的惊人之举的反应。当加利福尼亚州沃尔纳特市的阿贝·阿约拉（Abe Ayola）和玛丽·阿约拉（Mary Ayola）夫妇知道他们十几岁的女儿患有一种致死性的白血病时，他们竭尽全力寻找了骨髓移植供者两年，没有成功。他们已经40多岁了，而且他们感到留给自己和女儿的时间正在一点点流逝。他们有意怀了一个孩子，希望将来其能成为他们女儿免疫学上相容的骨髓捐献者，他们就可以赢得那1/4机会的赌注。有关这一行为的新闻激起了生物伦理学家们尖锐的批评，他们指责这对夫妇将胎儿变成了用于治疗的物体。对此，阿约拉夫人回应道："我们的孩子将拥有比她可能承受的更多的爱。"出生的婴儿确实证明是理想的遗传配型，并且从她身上所取的骨髓已经挽救了她姐姐的生命。

最后，克隆人类细胞最有价值的应用可能是生成自体组织。也许在2050年前，我们将能够建造自己私人的器官库。一些父母已经付费保存他们新生宝宝的脐带血。这个组织中富含干细胞，并且可以被冰冻几十年，如果需要骨髓移植就可以应用（如治疗白血病）。

可以想象几十年后会有这么一天，从某个人获取的细胞随时可以应用于制造特殊的组织和器官。例如，干细胞可以从脐带血中获得并用于制造细胞系来治疗帕金森病及其他神经疾病，或是长成新的器官来替代衰竭的部分。由于这些技术并不依赖于制造胚胎，所以不大可能遭遇太多道德上的反对。然而，在接下来的数年中，主要的研究还将依靠冷冻人类胚胎来进行。道德上的争论将永无休止，而政治上的斗争将以资助研究而终结。



高尔顿，时年 66 岁。［经许可翻印自皮尔森（Pearson）1924 年］

24. 优生学
我们可以改进基因库吗?

1949年，15岁的贫穷女孩斯塔克（Betsy Stark）怀孕了，她住在弗吉尼亚州林奇堡附近的一个小镇上，已经辍学一年了。斯塔克生完孩子后不久，就让别人领养了这个孩子，她自己在父亲的请求下被送进了林奇堡一所很大的州立弱智者收容所。作为接收程序的一部分，一些心理学家为她做了智商测试，结果她的智商值为72，这个值被认为是介于正常智力的较低水平和智力迟钝之间。几个星期后，斯塔克接受了常规的身体检查，收容所的一位外科医生告诉她，她需要进行阑尾切除手术。手术后的两个星期，收容所没有再给斯塔克任何解释，就将她放了出来。15年后，斯塔克已经结婚并在当地一家工厂工作，她才得知自己已不能生育，之前她和她的丈夫已经为要孩子努力了很多年。这一切都是因为为斯塔克割除阑尾的医生在没有通知她也没有经她同意的情况下，擅自将她的双侧输卵管也一起切除了。

斯塔克是几千名被绝育的妇女之一，她们的绝育要归结于1924

年弗吉尼亚州的一项法规。制定这项法规是为了维护社会的优质结构，当时人们普遍怀疑弱智妇女的生育能力很强，如果不对她们进行绝育的话就会生出一大帮的弱智孩子。建议设置这项法规的人向议员游说，这些孩子将成为国家的负担，他们成人后依然会维持弱智状态并会造成国家福利的恶性循环。当 1927 年最高法院法官霍尔姆斯（Oliver Wendell Holmes, Jr.）在巴克对贝尔案（Buck vs. Bell）上签署意见表示支持其合宪性之后，弗吉尼亚州的绝育法就在历史上占据了一席之地。霍尔姆斯说道："低能者有三代就足够了。"这句话现在已是臭名昭著。虽然斯塔克与巴克（Carrie Buck）都是因为同一个法规被强制绝育的，但是她们的结局截然不同，巴克就是经霍尔姆斯签署意见的那起案件中的原告。

20 世纪 60 年代末，斯塔克和几百位不明情况或未经同意就被强制绝育的妇女们一起共同起诉弗吉尼亚州剥夺了她们的公民权利。因为绝育是依据一部法律执行的，而且美国最高法院支持这部法律的合宪性，所以联邦初审法院拒绝了她们的大部分要求，但法院也要求州政府在对妇女进行强制绝育时要让她们知道手术的真正目的。1972 年，在这个决定被公布的两年前，弗吉尼亚州的州长向那些妇女公开道歉，并命令州立收容所不得对任何人进行惯例性的优生学绝育手术。弗吉尼亚州的集体上诉事件标志着美国历时 60 年的州绝育计划时代的终结。

优生学简史

优生学这个词——eugenics（来自希腊语，意思是"好"和"出身"）最早由高尔顿于 1883 年提出，当时他研究英国家族中天赋的遗传性已有 20 年时间。孟德尔遗传定律当时还没被发现，对于优生概

念的兴趣却已在英国、美国和德国出现。住在纽约的英国移民、社会改革家达格代尔（Richard Dugdale）所做的工作是美国早期优生学重要的开端。1875年，纽约官方邀请达格代尔参加了一个委员会去检查州监狱中囚犯的待遇。在检查纽约北部的一个监狱时，达格代尔注意到不少在押者来自同一个家族，这个发现深深地吸引了他。在研究这个家族将近一年后，他开始以这个家族为题材进行演说并著书。在他1877年出版的书中，朱克斯（为这个家族起的化名）家族引发了公众的强烈兴趣，人们开始关注为照顾弱智者、精神病患者、乞丐、酗酒者以及残疾人所花费的社会成本。

朱克斯家族几代人消耗了大量我们今天称之为福利金的社会资源，达格代尔关于这个家族的历史故事开创了一个新的文学流派。在其后40年间，有十几本描写贫穷而庞大的乡村家族的书陆续面世，他们的描述往往是耸人听闻的，这些家族中的许多成员都是低能者（轻微的智力迟钝），他们生了一大帮孩子却不能好好照顾。20世纪20～30年代，关于朱克斯家族和卡利卡克斯家族[新泽西州的一个家族，经威兰师范学校著名心理学家戈达德（H. H. Goddard）研究]的一些评论曾是美国高中生物课程中的内容，这两个实例被用作讲述低能的遗传性时所引用的证据。

20世纪初的10年间，优生学成了公众最感兴趣的问题。在《期刊文献读者指南》（*Reader's Guide to Periodical Literature*）1910年的文献分类中，关于优生学的文章在国家畅销杂志中是出现最频繁的一类。引发人们对这个问题感兴趣的部分原因是由于一波又一波的新移民潮，尤其是来自欧洲东南部和俄国的移民所带来的社会压力。决策者们很容易说服许多美国人（当然他们自己也是移民的后裔），使他们相信这些新移民在人类大家族中血统低下。狂热的优生学家

首推泰迪·罗斯福总统，他一再督促年轻、健康并且拥有良好血统（推测可能是北欧人的后裔）的美国人结婚并且多生一些孩子。他认为这是避免“种族自杀”的唯一办法，如果皮肤黝黑的移民使美国现有的基因库变差就会导致美国的“种族自杀”。

从19世纪70年代到20世纪60年代，优生学思想对美国的影响在限制移民法的字里行间已非常明显。从1877年的《排华法案》（Chinese Exclusion Acts）开始，联邦移民法被反复修订以限制那些被认为是人种上（遗传上）不合要求的人入境。限制移民运动的顶峰是制定配额系统，这个系统给予北欧的移民名额要比给其他地方的多得多，一直到1968年，这个配额系统都没有太大的改变。社会对“负优生学”（negative eugenics，缩减较差遗传血统繁殖的计划）感兴趣的另一个主要表现是大约有30个州与弗吉尼亚州一样制定了强制绝育法。

在19世纪80～90年代，各个州相继建立了许多收容所来收容精神病患者和弱智者。优生学政策之一就是对他们进行隔离。那个时期的文献都在讨论保护弱智妇女以免被人“利用”的必要性。管理那些收容机构的官员们都严格执行规定以排除弱智妇女被“利用”的可能性。但对性进行隔离就要让他们永远都不能离开收容所，这就与另一个艰巨的任务相矛盾——官员们相信他们可以训练这些低能的人，使他们可以在社会上承担一些简单的工作。

1900年，孟德尔遗传定律的重新发现为解释诸如弱智和精神错乱情况提供了一个极好的机制。在纽约长岛的冷泉港建立了著名实验室的哈佛生物学家达文波特是一位卓越的科学家，他认为相当一部分人在遭受常染色体显性遗传疾病或隐性遗传疾病病痛的折磨。达文波特醉心于孟德尔学说（在1908年“遗传学”这个

术语出现之前这样称孟德尔遗传定律），他认为遗传的力量可以解释任何情况和行为。他甚至假定，因为是男人而不是女人出海，所以一定是一个与X染色体连锁的基因驱动人的这个喜好。他把这种喜好称为“爱海性”（thalassophilia，源于希腊语的“海”和“爱”）。

1900年前后，输精管切除术的发展为美国的优生学提供了一个重要的工具。1907年，印第安纳州制定了第一部强制绝育法，这要归结于一位监狱医生夏普（Harvey Sharp）游说政府的努力，他也是第一位利用输精管切除术对犯人进行绝育的外科医生。1909年，加利福尼亚州针对收容所里收容的精神病患者制定了一部类似的法律。在不到10年的时间内，在加利福尼亚州医院工作的官员们为几千人做了绝育手术，这对当时加利福尼亚州的总人口来说是一个惊人的数字。但在第一次世界大战之前，除了加利福尼亚州之外的其他大约12个州也制定了类似的法律，但并未强制实施。20世纪20年代初，很大程度上由于战后欧洲移民潮的复苏，美国社会对优生政策的支持率出现了戏剧性的增长。在诸如美国优生学会等团体的鼓吹推动下，密歇根州和弗吉尼亚州在战后首先针对收容所里的弱智群体制定了绝育法。1927年弗吉尼亚州的这项法令得到了最高法院的支持后，许多州也迅速制定了类似的法律。1927年到1939年间，有4万多人依照这些法律被强制绝育。

在20世纪30年代期间，对优生学的兴趣在整个欧洲蔓延开来。英国没有制定过绝育法，但有12个以上的欧洲国家都制定了。纳粹德国的做法盖过了任何其他的欧洲国家。1934年，他们建立了一个“遗传健康法庭”（hereditary health courts）系统，专门接受和处理地方官员认为不适合生育而应该绝育的公民的诉讼。仅

1934 年一年，纳粹健康法庭就对超过 8 万人下了绝育命令，这个数字几乎就是优生学思想盛行以来各个国家强制绝育的人数总和。优生学最终在纳粹德国达到了疯狂的程度，他们强制执行的绝育手术大约超过了 100 万例。

有一种想法认为，负优生学政策可以理性应用于改进人类的基因库，如果说这种想法是异想天开的话，那还算最好的情况，要是演变到疯狂的程度就会造成极恶劣的后果。这些政策濒于因假想而限制孩子出生的危险边缘。遗传因素与特定情况或行为之间真的存在因果关系吗？对于上千种受遗传影响的人类状况，社会怎样决定哪些应该被消除呢？政治因素会在多大程度上影响这些决定？我们已经拥有足够的遗传学知识来讨论哪些基因是“坏的”，哪些是“好的”吗？没有人可以回答这些问题。

大约 20 年前，我去过像明尼苏达州的法里博和弗吉尼亚州的林奇堡等地，参观过 6 个过去的弱智者收容所，并检查了一些尘封已久的医疗档案，那些病人都已经去世很久了。我试图了解对他们是如何执行优生学绝育法的，而且尝试挖掘一些表面看起来很希望执行这项法律的管理者和医生们的个人看法。过去的医疗记录告诉了我们大量的信息。收容所的医生们坚信年轻的弱智妇女（在 1930 年之前是绝育手术最普遍的对象）和社会会因这些手术而获益。我发现一些州的记录表明，咨询医生例行公事地执行了大量的“阑尾切除术”。州收容所中年轻的弱智女性每年有 20% 以上的人需要进行阑尾切除术，这并不是一个简单的医学概率。几乎可以肯定的是，这些手术里如果不是全部也有绝大多数是在秘密地进行输卵管结扎。没有人知道美国到底有几百（可能是几千）位妇女住在具有医疗设备的收容所期间时被施行了绝育手术，而且没有留下任何记录。

试图通过使低能人群绝育来保护基因库的国家计划全盛时期已经过去60年了。现在，我们知道了智力迟钝的病因是多因素的，对几千名女性和男性进行绝育并不能对基因库产生影响或者有效地降低以后几代人中的弱智人数。事实上，与早期普遍的偏见相反，极少的弱智者会生孩子，而那些弱智者的父母在准备生孩子时也根本不会想到自己的孩子会有弱智的可能。此外，许多轻微的智力迟钝是由孕期和幼儿时期的一些问题造成的，或者至少是因这些问题而恶化，而这些问题往往是贫穷造成的，与遗传因素一样重要。

在美国和其他地方，人们依然担心优生学遗风犹存。20世纪70年代，国家法律规定强制检测镰状细胞贫血，一些黑人将这种善意的但缺乏规范的法律看成是一种经过伪装的、以种族歧视为目的的行为，想要阻止这些基因的携带者生育。今天，许多残疾人被告知，出生前的诊断检测可以有效降低患脊柱裂孩子的出生率。在英格兰和威尔士，出生前筛查以鉴定胎儿是否具有这种神经管缺陷的可能性再加上选择性流产，使得患脊柱裂儿童的出生率在20年内下降了90%。脊柱裂曾经是英国最常见的先天性疾病，现在它已经变得很罕见了。美国也有相同的趋势。对于这种公众健康成就，我们是该欢呼还是该谴责呢?

在世界上的其他地方，人们利用医学技术为文化价值服务，这与美国和欧洲格格不入。令人惊讶的是，联合国的研究人员说大约有1亿女性从世界人口中消失。这是因为，亚洲的父母们更希望生男孩。在中国，20年来官方只允许一个家庭生一个孩子（现在这个政策稍微放松了一些），所以父母们可能会故意忽视女婴的疾病。在印度和中国，虽然法律规定用超声波检查胎儿性别是犯法的，但还是有人这么做，而且在一些富裕家庭中，利用选择性流产来控制胎儿性

别是常见的。在印度，1991年的人口普查发现对应每100个男性只有92.9个女性；中国1990年的人口普查显示，男性与女性的比例是100：93.8。这些数字与期望比例或理论比例（1：1）的显著差异只能用选择性流产或者降低女婴生存机会的行为来解释。

中国还制定了其他社会政策，让我们回想起历史上的优生学，即使我们能将性别歧视与优生学区别开来。* 1995年6月1日，中国实施了一部新的《母婴保健法》。虽然其中也有令人赞许的成分（如规定禁止用超声波或染色体检测去诊断胎儿性别），但其中的一些规定也使西方人感到困惑。例如，对于那些有可能生育患有严重遗传疾病孩子的夫妻，法律要求他们接受并且遵循医学咨询，如果医生建议他们长期避孕、绝育或者做产前诊断和选择性流产的话，他们应该采纳医生的建议。

这部中国法律中最令人困惑的是第十条，关于产前检查的情况，医生“应该向那些被诊断出患有特定遗传疾病而且这种疾病从医学观点来看不适合生育的男性和女性做出解释并给予医学建议”。法律的另一个规定，第十六条，似乎授权医生可以控制那些不遵从建议的高危夫妇的生育行为。

一些国家（尤其是英国）的遗传学家敦促中国政府撤消法律中带有优生学特征的条款。1996年在里约热内卢举行的一届国际人类遗传学大会**上，世界著名的群体遗传学家莫顿（Newton Morton）带头敦促遗传学家们一起要求中国政府废除那部法律，呼吁其他国家不要

---

* 此种说法有失偏颇，见“译后记”中的说明。——译者

** 此处原著有误，1996年于里约热内卢举行的应为第九届国际人类遗传学大会（9th International Congress of Human Genetics）而非国际遗传学大会（International Congress of Genetics）。——译者

制定类似的法律。美国人类遗传学会（ASHG）不愿专门审查一个特定的国家，而是委派一个委员会起草一份关于优生学和生育自由的综合政策声明，我参加了这个委员会。该委员会用了两年时间才驶过了昏暗的政治海洋。ASHG最终采用了委员会提交的声明，这份文件强烈反对任何干预生育自主权的政府行为。

西方遗传学家对于中国优生学法律的不满未得到中国同行的认同。1996年对中国30个省和自治区的402位遗传学家进行的一份调查显示，95%的人同意“极有可能患严重疾病的人除非采取产前诊断和选择性流产否则不应该生孩子”，而且90%的人同意“遗传咨询的一个重要目标就是降低人口中的有害基因数量”。正如一位中国科学家所说的：“请记住我们已经在照料60 000 000残疾人。”这个数字几乎与法国人口总数相当。

新的负优生学

在美国和欧洲，负优生学以一种新的更为巧妙的形式正在形成。它在技术上能够实现，并得到医生的支持和消费者的普遍信任。简而言之，这种检查可以引导妇女避免生出患有严重遗传或先天性疾病的孩子，第一步就是接受检查并将患病胎儿流产。20世纪70年代后，羊水诊断和胎儿染色体分析已被广泛运用。目前，美国每年有大约30万名孕妇（大部分35岁以上）接受这种检查。大约有1000人会发现她们怀了患有唐氏综合征的胎儿，她们中的3/4会选择流产。所有怀孕妇女中大约3/4的人（约300万人），不论年龄大小都会进行筛查检测，看看自己的胎儿是否有可能患上脊柱裂。最终约有3000名妇女的胎儿是患此病的，她们中3/4的人会选择流产。

对特殊群体而言，一些儿童时期发病的严重遗传疾病很常见，例

如阿什克纳济犹太人中的家族性泰-萨病。进行携带者检测以警告其生育风险已很规范。在美国，携带者检测、产前诊断以及选择性流产在25年内使家族性泰-萨征患病儿童出生率降低了95%。随着遗传疾病的诊断越来越早，医生们可以警告父母们以后怀孕中会出现高度的复发风险。据此，我们可以预料，随着时间的推移，越来越少的家庭愿意冒复发风险，第二个患严重遗传疾病的孩子就不会出生了。

原因很简单，趋势也很清楚。在小家庭十分普遍的发达社会里，妇女们广泛运用这种检测技术使许多常见的先天性缺陷的患病儿童出生率急剧下降。尽管这种检测会对个人的家庭产生重要影响，但对国家福利预算没有什么显著影响，也不会影响到基因库。后者的原因是，事实上所有这些“被阻止的生命”会长大成人但不会变成父母。

随着我们步入DNA检测时代，DNA将扩展检测的范围，人们对利用产前检测来避免婴儿患有严重疾病的兴趣也大大增加。一旦费用降低，检测将会用于以下几个方面：（1）对新生儿进行群体筛查，鉴别哪些孩子会患上在幼儿或孩童时期发作的遗传疾病；(2) 对成人进行携带者检测，对他们生育患常染色体隐性遗传疾病孩子的可能性提出风险警告（取决于他们的配偶），或对妇女生育患有伴性遗传疾病孩子的可能性提出风险警告。（3）产前诊断。新生儿筛查已经比较成熟，而且会自然地扩展到一些对孩子有益的检测。对3种疾病（家族性泰-萨病、镰状细胞贫血和地中海贫血）来说携带者检测已很成熟了，而且可能在几年之后就能检测囊性纤维化病变、脆性X染色体综合征以及其他一些疾病。基于DNA的检测在产前诊断中的应用前景还不能确定。我预期发展会比较慢，因为我们现在对于基因交互作用以及导致许多先天性疾病的环境致病因子都还了解得太少了，但它一定会有所发展。今后20年内，孕妇想要更多地了

解她们的胎儿，要比现在所能了解的信息多得多。 就像超声波检查已成为产前检查的常规内容一样， DNA筛查也会成为一项常规检查。

有一个预言一定会成为现实，那就是大量女性会继续利用遗传学（和其他）检测来避免患病胎儿的出生。 现代优生学实践不是源自也不会依赖政府基金和政策。 如果有一个新的优生学出现，那一定不是被国家法律推动的。 如果说预言的实现会遇到什么障碍的话，那就是，即使在那些大多数人赞成限制流产的国家中，也会有一些妇女因为经济拮据而难以进行产前检查。

轮到我们来面对一个令人不安的现实了。 随着我们更多地了解基因在健康与疾病上所起的作用以及我们获取和处理更多关于夫妻或者胎儿所面临风险的信息，我们在思考人类繁衍问题时会产生一种恐慌。 谁来决定什么样的信息对夫妻来说具有充分的临床价值? 谁来回答是什么构成了一种严重的遗传疾病? 是谁阻碍了消费者们获得他们想要了解的信息? 有一天我们会将一个相当小的遗传或先天状况也视为残疾吗? 对这些问题的解答也许能使流产争论平息一些。

正优生学

高尔顿最早感兴趣的是正优生学，研究改善未来群体的平均遗传品质。 正优生学的目标一直都是寻求增加最优个体的繁殖方法。 50年来，从西奥多 · 罗斯福到纳粹的“生育农场”计划，这都不外乎是周期性地劝告健康的年轻夫妇多生些孩子。 在美国，这种想法的鼎盛时期是20世纪30年代。 在那10年间，国家直接发起了“组装家庭”（fitter family）竞赛，选出拥有最好血统的人，为他们颁发大奖，就像人们评选最好的牛和猪一样。 那个时期出现了非盈利的人类改良基金会（加利福尼亚州）和优生婴儿基金会（堪萨斯州）。

诺贝尔奖获得者、遗传学家马勒（H. J. Muller，他第一个发现辐射引发突变）是一个狂热的正优生学家。马勒最早建议利用优秀男性捐出的精子（假设捐给开明的夫妇）来增加他们对不断改变的基因库作出的遗传贡献。纳粹极端尊崇正优生学，他们鼓励雅利安青年结成夫妻。他们甚至还招募年轻女性，为那些与她们刚刚认识、被认为拥有优秀遗传血统的士兵生育孩子。20 世纪 70 年代，其他一些科学家也认为利用优秀男性捐出的精子可能是使一个孩子获得较好的遗传品质最为有效的方法。这些科学家中最为著名的是诺贝尔物理学奖得主肖克利（Alfred Shockley）。

正优生学精子库最有名的支持者也许是百万富翁格雷厄姆（Robert Klark Graham），他是一位退休镜片制造商。1980 年，他在加利福尼亚的埃斯孔迪多创办了一所精子库。格雷厄姆的想法是从诺贝尔奖得主那里选择并购买精子，再将这些精子提供给那些希望生一个高智商孩子又符合条件的妇女（他和他的妻子会评估这些女人的申请）。现在这个精子库依然开着并且比过去更活跃，但是他们不再去诺贝尔奖得主那里寻求精子（上年纪男人的精子不容易使受孕成功）。格雷厄姆的一位助手告诉我，他们的精子源现在是一些成功的科学家和专业人员，他们三四十岁，智商值至少是 135。

美国有超过 200 个以上孩子的父亲是他们的母亲根据匿名精子提供者的数据（身高、头发颜色、人种、智商、业余爱好、音乐能力及体形）为他们选出来的匿名父亲。根据来自孩子母亲未经证实的报告称，所有这些孩子（有些已接近成年）都很聪明。一些孩子的智商达到了 170 多，这个值在随机调查的 10 万名孩子里只会出现一名。这些孩子中的大部分成长在一个单亲家庭里，他们的职业母亲有足够能力可以独自供养他们。因此，我们无法搞清基因和环境对他们的影响。

美国最大的商业精子库之一的加州冷冻银行好像也持有马勒的看法。当他们最近决定在东海岸开分店时，他们将店铺位置选在了离哈佛大学和麻省理工学院不远的地方。他们按每份样本35美元的价格付给捐赠者，一星期接受3份样本，他们说只有8%的申请者能被接受成为捐赠者。这个比例与哈佛大学和麻省理工学院从申请者中接受新生的比例相同！虽然他们不要求申请者的智商值，但是他们很想从那些已经证明自己才能的大学生中收集精子。当然，必须身体健康。还有其他基本的要求吗？捐赠者的身高必须达到5英尺9英寸。

1999年，购买生殖细胞的想法达到了一个新的高度。一个从业很久的时尚摄影师罗恩·哈里斯（Ron Harris）开办了一个网站，里面展示了8位漂亮模特的照片，她们都宣称愿意出售自己的卵子，标价最高的达到了15万美元。在《纽约时报》的采访中，哈里斯说其中一个模特（“罗恩的天使”）已经收到了一份4.2万美元的订单（罗恩可以获得20%的佣金）。在此消息公布后的一两天之内，网站开始被仔细地审查。大部分模特从卵子捐赠名单中撤出了自己的名字，并且网站对记者的开价也没有反应。显然，这只是又一个网络骗局而已。合法的网络拍卖（如eBay）中，除了头发外不允许出卖任何人体组织。

“罗恩的天使”也许是个骗局，但提出的问题也很现实。妇女可以将自己的卵子拍卖一个很高的价格吗？在美国，一些自愿的卵子捐献计划正在操作，他们都试图办成一个合法的不育中心。支付给卵子捐献者的是一个适中的价格（2500～5000美元），这笔钱被认为是她们所遭受麻烦的服务费用，而不是一个购买价格。一些专业机构和消费者协会称这种出售人类卵子的行为是不合法的。然而，即

使是在非盈利的不育诊所中，当夫妇们寻找卵子时也可以看到捐赠者的信息，包括身高、体重以及肤色。应该在哪里设置标准呢？列出捐赠者的智商合适吗？

如果期望由一个美丽女人捐献出的卵子所产生的试管婴儿长大以后一定会漂亮是很愚蠢的。但是，如果认为孩子漂亮的概率完全受卵子中DNA的影响，则是有道理的。也许哈里斯先生是对的。“这是达尔文自然选择充分发挥作用的地方，”他写道，“最高的竞价得到青春与美丽。”

在2万年之前，人类只是一支游牧队伍，人口由1万名猎人和采集者组成，在那个时代，相对少部分的人可以对基因库产生相当大的影响。一个部落男性首领的后代可能在部落中占据一个重要部分。从这个意义上讲，这个社会的统治层反映了一种较高（因为那种特殊环境）的遗传品质，他们可以担当正优生学的载体。这是一种高度投机的想法，并不适合今天的人类文明。

一个复杂的现代社会可以通过鼓励一些特定公民多生育来提高自己的遗传品质，这种想法无异于少年的幻想，你可以发现创作《星际迷航记》（Star Trek）的人还天真地持有这种想法。然而，学者们发现智能中显著部分（40%～60%）的变异还是要归功于基因。如果这是真的，那么在遥远的未来某一天，我们会鉴别并阐明那些基因在认知上所起的作用。有一天我们能从遗传上增强孩子的智力潜能、身体素质、音乐天赋、外形容貌以及社会能力吗？也许会有那么一天。但那肯定是许多代之后的事了。那时的世界会发生天翻地覆的变化，与我们现在认识的这个世界有天壤之别，令人难以想象。

参 考 文 献

1. 亚伯拉罕·林肯 他患有马方综合征吗?

Pyeritz R. and Conant J. 1989. *The Marfan syndrome*, 3rd ed. National Marfan Foundation, Port Washington, New York.

Sandburg C. 1960. *Abraham Lincoln*. Dell, New York.

Advisory Statement by the Panel on DNA Testing of Abraham Lincoln's Tissue. McKusick V., Chairman. Spring 1991. Caduceus National Museum of Health and Medicine, Washington, D.C., pp. 41-47.

Dietz, H., Cutting G., Pyeritz R., Maslen C., Sakai L., Corson G., Puffenberger E., Hamosh A., Nanthakumar E., Curriston S., Stetten G., Meyers D., and Francomani C. 1991. Marfan syndrome caused by a recurrent missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352: 337-339.

Leary W. February 10, 1991. Scientists seek Lincoln DNA to clone for a medical study. *The New York Times*, p. 1.

McKusick V. 1991. The defect in Marfan syndrome. *Nature* 352: 279-281.

Pyeritz R. and McKusick V. 1979. The Marfan syndrome: Diagnosis and management. *N. Engl. J. Med*. 300: 772-776.

Abraham Lincoln Association at www.alincolnassoc.com

National Marfan Foundation at www.marfan.org

2. 国王和王后 皇室家族的遗传疾病

Ayling S. 1972. *George the Third*. Knopf, New York.

Ginsburg, D., 1996. Hemophilias and other disorders of hemostasis. In *Principles and practice of medical genetics*, 3rd ed., vol Ⅱ (ed. Rimoin D., Connor J. and Pyeritz R.) Churchill Livingstone, New York,

pp. 1651-1675.
McGovern, M. Anderson K., Astrin K., and Desnick R. 1996. Inherited Porphyrias. In *Principles and practice of medical genetics*, 3rd ed., vol. Ⅱ (ed. Rimoin D., Connor J., and Pyeritz R.) Churchill Livingstone, New York, pp. 2009-2036.
Potts M. and Potts W. 1995. *Queen Victoria's gene*. Alan Sutton, Stroud, United Kingdom.
Stern C. 1972. *Principles of human genetics*, 3rd ed. W. H. Freeman, San Francisco, pp. 146-159.
Witts L. 1972. Porphyria and George 3d. *Br. Med. J.* 277: 479-480.
The British Monarchy at www.royal.gov.uk/history/george.htm
National Hemophilia Foundation at www.hemophilia.org

3. 图卢兹-洛特雷克 一位有基因缺陷的艺术家

Ackroyd C. 1989. *Toulouse-Lautrec*. Chartwell Books, London.
Frey. J. 1994. *Toulouse-Lautrec: A life*. Viking, New York.
Angier N. June 6, 1995. What ailed Toulouse-Lautrec? Scientists zero in on a key gene. *The New York Times*, p. C3.
Bittles A. and Neel J. 1994. The costs of human inbreeding and their implications for variations at the DNA level. *Nat. Genet.* 8: 117-121.
Castleman R., and Wittrock W. 1985. *Henri de Toulouse-Lautrec*. Museum of Modern Art, New York.
Frey, J. What dwarfed Toulouse-Lautrec? *Nat. Genet.* 10: 128-130.
Gelb B., Edelson J., and Desnick R. 1995. Linkage of pycnodysostosis to chromosome 1q21 by homozygosity mapping. *Nat. Genet.* 10: 235-239.
Maroteaux, P. and Lamy, M. 1965. The malady of Toulouse-Lautrec. *J. Am. Med. Assoc.* 191: 715-717.
Henri de Toulouse-Lautrec, Life and Graphic Works at www.sandiegomuseum.org/lautrec/lautrec_bib.html

4. 遗骸 DNA与尸骨

Massie R. 1995. *The Romanovs: The final chapter*. Johnathan Cape, London.
Editorial. 1996. Romanovs find closure in DNA. *Nat. Genet.* 12: 339-340.
Gill P., Ivanov P., Klimpton C., Piercy R., Benson N., Tully G., Evett I., Hagelberg E., and Sullivan K. 1994. Identification of the remains of the Romanov family by DNA analysis. *Nat. Genet.* 6: 130-135.
Goodman A. September 7, 1999. A furor for Velazquez: His art but also his bones. *The New York Times*, p. C2.
Ivanov P., Wadhams M., Roby R., Holland M., Weedn V., and Parsons T. 1996. Mitochondrial DNA sequence heteroplasmy in the Grand Duke of Russia Georgij Romanov establishes the authenticity of the remains of Tsar Nicholas Ⅱ. *Nat. Genet.* 12: 417-420.
MacIntyre B. July 9, 1995. Jesse James and science in a final showdown. *The Times* (London), p. 1.

Wade N. May 9, 1999. DNA backs a tribe's tradition of early descent from the Jews. *The New York Times*, p. C2.

5. DNA 侦探 新的 DNA 证据

Ballantyne J., Sensabaugh G., and Witkowski J., eds. 1989. *DNA technology and forensic science* (Banbury Report 32). Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.

Billings P., ed. 1992. *DNA on trial: Genetic identification and criminal justice*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.

Committee on DNA Technology in Forensic Science. 1992. *DNA technology in forensic science*. National Academy Press, Washington, DC.

U. S. Department of Justice. 1991. *Forensic DNA analysis: Issues*, (NCJ 128567). Office of Justice Programs, Rockville, MD 20850.

Butterfield F. February 5, 1996. New clues in an old murder case: DNA evidence suggests Sheppard did not kill his wife in '54. *The New York Times*, p. B1.

Hagleberg E., Gray I. and Jeffreys A. 1991. Identification of the skeletal remains of a murder victim by DNA analysis. *Nature* 352: 427-429.

Menotti-Raymond M., David V., and O'Brien S. 1997. Pet cat hair implicates murder suspect. *Nature* 386: 774.

Wade N. May 9, 1999. DNA backs a tribe's tradition of early descent from the Jews. *The New York Times*, p. 1.

6. 盲配 罪犯 DNA 数据库的产生

Wambaugh J. 1989. *The blooding*. William Morrow, New York.

Ballantyne J. 1997. Mass disaster genetics. *Nat. Genet.* 15: 329-330.

Dedman B. October 7, 1999. A rape defendant with no identitity, but a DNA profile. *The New York Times*, p. 1.

Henry L. November, 1993. Evidence at 80 Below. *Minnesota Monthly*, pp. 56-59, 110-114.

McEwen J. 1995. "*State DNA forensic databanking: Legal, ethical, and social policy implications and recommendations for the future*." Ph. D. thesis, UMI Dissertation Services (UMI Number 9629778). University of Michigan, Ann Arbor.

McEwen. J. and Reilly P. 1994. A review of state legislation on DNA forensic databanking. *Am. J. Hum. Genet.* 54: 941-958.

Miller W. August 21, 1994. Britain plans DNA crime database. *Boston Globe*, p. B6.

National Commission on the Future of DNA Evidence. September 1999. Post-conviction DNA testing: Recommendations for handling requests. (NCJ 177626.) National Institute of Justice, Washington, D. C.

Nowell P. November 5, 1999. Police association seeks DNA testing of all suspects. *Boston Globe*, p. A24.

Rosenthal N. 1994. Tools of the trade—Recombinant DNA. *N. Engl. J. Med.*

331: 315-317.

7. 基因与暴力 突变会导致犯罪吗?

Mednick S. and Christiansen K., eds. 1977. *Biosocial bases of criminal behavior* Gardner Press, New York.

Brunner H., Nelen M., Breakefield X., Ropers H., and Van Oost B. 1993. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monomine oxidase A. *Science* 262: 578-583.

Coffey M. 1993. The genetic defense: excuse or explanation? *William and Mary Law Rev*. 35: 353-398.

Gibbs W. March 1995. Seeking the criminal element. *Sci. Am*. p. 100-107.

Hook E. 1973. Behavioral implications of the human XYY genotype. *Science* 179: 139-145.

Jacobs P., Brinton M., Melville M., and Norton P. 1965. Aggressive behavior, mental subnormality and the XYY male. *Nature* 208: 1351-1353.

Jones K. L. 1988. *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 4th Edition, p. 65. W. B. Saunders Company, New York.

Mobley v. Georgia 265 Ga. 292, 455 S. E. 2d 81 (1995).

Restak R. July/August 1992. See no evil: The neurological defense would blame violence on the damaged brain. *The Sciences*, p. 16-21.

Wilson J. Q. and Herrnstein R. J. 1985. *Crime & Human Nature*. Simon and Schuster, New York.

Witkin P. and Mednick C. 1976. Criminality in XYY and XXY men. *Science* 193: 54-55.

Wright R. February, 1995. The biology of violence. *The New Yorker*, pp. 67-77.

8. 不当出生 医生应当知道什么?

Biesecker B. 1999. Genetic Counseling: practice of genetic counseling. In *Encyclopedia of bioethics*, Vol. 2 (ed. Reich, W.) MacMillan Publishing, New York, pp. 923-927.

Brock D. J. H., Rodeck C. H., and Ferguson-Smith M. A., eds. 1992. *Prenatal diagnosis and screening*, p. 120. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Frankel M. and Teich A., eds. 1994. *The genetic frontier: Ethics, law, and policy*, American Association for the Advancement of Science, Washington, DC.

Capron A. 1973. Informed decision making in genetic counseling: A dissent to the wrongful life debate. *Indiana Law J*. 48: 581-624.

Fragile X Advocate. A quarterly journal published by Avanta Media Corporation, P. O. Box 17023, Chapel Hill, NC 27516-1702.

Fragile X Mental Retardation 3 May/June, 1988. Proceedings of the Third International Workshop on Fragile X and X-linked Mental Retardation (ed. Opitz, J.). *Am. J. Med. Gen*. 30 (1/2).

Pratt v. University of Minnesota Affiliated Hospitals and Clinics 414 N. W. 2d 399 (Minn. 1987).

Vaccaro v. Milunsky 406 Mass. 777 (1990) .
Wertz D. and Fletcher J. 1991. Privacy and disclosure in medical genetics examined in an ethics of care. *Bioethics* 5: 212-232.

9. 精神疾病 有多少是遗传的?

Tsuang M. and Faraone S. 1990. *The genetics of mood disorders*. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
Vandenberg S., Singer S. and Pauls, D. 1986. *The heredity of behavior disorders in adults and children*. Plenum Press, New York.
Winokur G. 1991. *Mania and depression: A classification of syndrome and disease*. Johns Hopkins University, Baltimore.
Egeland, J. Gerhard D., Pauls D., Sussex J., Kidd K., Allen C., Hostette A., and Housman D. 1987. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 325: 783-787.
Lander E. 1988. Splitting schizophrenia. *Nature* 336: 105-106.
Pauls D. 1993. Behavioral disorders: Lessons in linkage. *Nat. Genet*. 3: 45.
Risch N. and Botstein D. 1996. A manic depressive history. *Nat. Genet*. 12: 351-353.
Schmeck H. November 7, 1989. Scientists now doubt they found faulty gene linked to mental illness. *The New York Times*, p.C3.
Sherrington R., Brynjolfsson J., Petursson H., Potter M., Dudleston K., Barraclough B., Wasmuth J., Dobbs M., and Gurling H. 1988. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 336: 164-167.

10. 性格 我们是否生来如此?

Bouchard T. 1994. Genes, environment, and personality. *Science* 264: 1700-1701.
Bouchard T., Lykken D., McGue M., Segal N., and Tellegen A. 1990. Sources of human psychological differences: The Minnesota study of twins reared apart. *Science* 250: 223-228.
Carrington M., Nelson, G., Martin, M., Kissner T., Vlahov D., Goedert J. J., Kaslow R., Buchbinder S., Hoots K., and O'Brian S. J. 1999. HLA and HIV-1: Heterozygote advantage and B* 35-Cw* 04 disadvantage. *Science* 283: 1748-1752.
Cloninger R., Adolffson R., and Svrakic N. 1996. Mapping genes for human personality. *Nat. Genet*. 12: 3-4.
Ebstein R. Novick O., Umansky R., Priel B., Osher Y., Blaine D., Bennett E., Nemanov M., and Belmaker R. 1996. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nat. Genet*. 12: 78-80.
Editorial. March 1999. What we learn from twins. *The Economist*. pp.74-81.
Eiberg H., Berendt I., and Mohr J. 1995. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENURI) to chromosome 13q. *Nat Genet*. 10: 354-356.

Hamer D. 1996. The heritability of happiness. *Nat. Genet.* 14: 125-126.
Plomin R. 1990. The role of inheritance in behavior. *Science* 248: 183-188.
Plomin R., Owen M., and McGuffin P. 1994. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 264: 1733-1739.
Skuse D., James R., Bishop D., Coppin B., Dalton P., Asmodt-Leeper G., Bacarese-Hamilton M., Creswell C., McGurk R., and Jacobs P. A. 1993. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387: 705-708.

11. 天赋 先天具备还是后天培养?

Herrnstein R. and Murray C. 1994. *The bell curve*. Free Press, New York.
Sokal, Michael ed. 1990. *Psychological testing and American society: 1890-1930*. Rutgers University Press, New Brunswick, New Jersey.
Terman L. and Oden M., eds. 1925. *Genetic studies of genius, Volume I. Mental and physical traits of a thousand gifted children*. Stanford University Press, Stanford, California.
Adamson L. Aug. 17, 1997. When creativity runs in the family. *The New York Times*, Sec 2, p. 1.
Blakeslee S. Nov. 20, 1990. Perfect pitch: The key may lie in the genes. *The New York Times*. p. C11.
Browne M. June 6, 1997. Genes a lifelong factor in intelligence. *The New York Times*, p. A16.
Conrad P. June 6, 1993. Natasha Richardson and the Redgrave Dynasty. *The New York Times Magazine*, p. 40, 52-55.
Glanz J. November 5, 1999. Study links perfect pitch to tonal language. *The New York Times*, p. 1.
Goleman D. March 7, 1995. 75 years later, study still tracking geniuses. *The New York Times*, p. C1.
Gould S. 1990. *The mismeasure of man*. Norton, New York.
McClearn G., Johansson B., Berg S., Pedersen N., Ahern F., Petrell S., and Plomin R. 1997. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276: 1560-1563.
Plomin R. 1999. Genetics and general cognitive ability. *Nature* (Suppl.) 402: C25-29.
Wade N. Sept. 7, 1999. Of smart mice and an even smarter man. *The New York Times*, p. 1F.
Wright L. Aug. 7, 1995. Double mystery. *The New Yorker*, pp. 45, 53-59.
University of California, San Francisco, The Perfect Pitch at www.perfect-pitch.org

12. 同性恋基因 证据是什么?

Burr C. 1996. *A separate creation: The secarch for the biological origins of sexual orientation*. Hyperion, New York.
Hamer D. and Copeland, P. 1994. *The science of desire: The search for the gay*

gene and the biology of behavior. Simon & Schuster, New York.
Bailey J. 1995. Sexual orientatation revolution. *Nat. Genet*. 11: 33-34.
Bailey J. and Pillard R. 1991. A genetic study of male sexual orientation. *Arch. Gen. Psychol*. 48: 1089-1096.
Barinaga M. 1991. Is homosexuality biological? *Science* 256: 956-957.
Burr C. March 1993. Homosexuality and biology. *Atlantic Monthly*, p.47.
Goode E. April 23, 1999. Study questions gene influence on male homosexuality. *The New York Times*, p.A19.
Hamer D., Hu S., Magnuson, V., Hu N., and Pattatucci M. 1993. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 261: 321-327.
Hubbard R. Aug 2, 1993. False genetic markers. *The New York Times*, p.A15.
Rice, G., Anderson, C., Risch, N., and Ebers, G. 1999. Male homosexuality: Absence of linkage to microsatellite markers at xq28. Science 284: 665-667.

13. 基因改造生物 下一次绿色革命?

Bowers J. and Meredith C. 1997. The parentage of a classic wine grape. Cabernet sauvignon. *Nat. Genet*. 16: 84-87.
Bowers J., Boursiquot J-M., This P., Chu K., Johansson H., and Meredith, C. 1999. Historical genetics: The parentage of chardonnay, gamay, and other wine grapes of northeastern France. *Science* 285: 1562-1565.
Estruch J., Carozzi N., Desai N., Duck N., Warren G., and Koziel M. 1997. Transgenic plants: An emerging approach to pest control. Bio/Technology 15: 137-141.
Firth P. May 1999. Leaving a bad taste. *Sci. Am*. 280: 34-35.
Luby J. 1997. Elegant nose and powerful body—Who were the parents of such nobility? *Nat. Genet*. 16: 4-5.
Plant Biotechnology: Food & Feed. 1999. Special section. *Science* 285: 367-393.
Reibstein L. and Beals G. March 10, 1997. A cloned chop? Anyone? *Newsweek*, pp.58-59.
The Royal Society Advisory Committee on Genetically Modified Foods. Sept. 1998. Genetically Modified Plants for Food Use (www.royalsoc.ac.uk/st_po140.htm).
Thompson, P. 1997. Food biotechnology's challenge to cultural integrity and individual consent. *Hastings Center Rep*. 27: 35-38.
Yoon C. May 20, 1999, Altered corn may imperil butterfly, researchers say. *The New York Times*, p.1.
Yoon C. Nov 3, 1999. Squash with altered genes raises fears of 'superweeds'. *The New York Times*, p.A1.
U.S. Department of State, International Information Program, Global Issues, Biotechnology at www.usia.gov/topical/global/biotech

14. 转基因动物 新食物与新工厂

Abbott A. 1996. Transgenic trials under pressure in Germany. *Nature* 380: 94.

A/F Protein, Inc. The material about A/F Protein, Inc., is partly based on remarks by its CEO, Eliot Entis at the 1997 meeting of the Biotechnology Industry Organization in Houston.

Allen S. Aug. 30, 1999. Some aren't hooked on superfish 'revolution' *Boston Globe*, p. A1.

Genzyme Transgenics. The remarks about Genzyme Transgenics are based in part on remarks by its CEO, James Geraghty, at the 1997 meeting of the Biotechnology Industry Organization in Houston, Texas.

Gershon D. 1993. Prospects for growth hormone turn sour. *Nature* 364: 565.

Juskevich J. C. and Guyer C. G. 1990. Bovine growth hormone: Human food safety evaluation. *Science* 249: 875-884.

Miller H. 1993. Foods of the future: the new biotechnology and FDA regulation. *J. Am. Med. Assoc*. 269: 910-912.

O'Donnell P. October 6, 1996. EU concern over genetically modified foods. *Bioworld*, pp. 4, 6.

Torrado C., Bastian W., Wisniewski K., and Castells S. 1991. Treatment of children with Down syndrome and growth retardation with recombinant human growth hormone. *J. Pediatr*. 119: 478-483.

15. 濒危物种 新基因抗击物种灭绝

Plotkin, M. 1993. *Tales of a shaman's apprentice*. Viking, New York.

Wilson E. O. 1992. *The diversity of life*. Harvard Belknap Press, Cambridge, Massachusetts.

Angier N. Feb. 28, 1995. Orangutan hybrid, bred to save species, now seen as pollutant. *The New York Times*, p. C1.

Derr M. Nov 2, 1999. Texas rescue squad comes to aid of Florida Panther. *The New York Times*, p. D2.

Griffiths R. and Tiwari, B. 1995. Sex of the last wild Spix's macaw. *Nature* 375: 454.

Holden C. 1997. Indians look at their big cats' genes. *Science* 278: 807.

The Blue Macaws at www. bluemacaws. org

Florida Panther Net at www. panther. state. fl. us/

Orangutan Foundation International at www. orangutan. org

16. 异种移植 动物器官挽救人类

The Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation. 1997. *Animal tissue into humans*. Department of Health, Her Majesty's Stationery Office, United Kingdom.

Cooper D. and Ye Y. 1991. Experience with clinical heart xenotransplantation. In *Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 541-557.

Chapman, L. E. 1995. Xenotransplantation and xenogeneic infections. *N. Engl. J. Med*. 333: 1498-1501.

Clark M. Summer 1999. This little piggy went to market: The xenotransplantation and xenozoonoses debate. *J. Law Med. Ethics* 27: 137-152.

Cozzi, E. and White, D. 1995. The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. *Nat. Med*. 1: 964-966.

FDA Backgrounder, September 20, 1996. Fact sheet on xenotransplantation. (www. fda. com) .

Lehrman S. 1995. AIDS patient given baboon bone marrow. *Nature* 378: 756.

Public Health Service. September 23, 1996. Draft public health service guidelines on infectious disease issues in xenotransplantation; notice. Federal Register. pp. 49919-49932.

Vanderpool H. Summer 1999. Commentary: A critique of Clark's frightening xenotransplantation scenario. *J. Law Med. Ethics* 27: 153-157.

Weiss R. 1998. Science, medicine, and the future: Xenotransplantation. *Br. Med. J*. 317: 931-932.

The Islet Foundation, Xenotransplantation Subcommittee at www. islet. org/46. htm

17. 囊性纤维化 应当检测每个人吗?

Colten, H. 1990. Screening for cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 256: 328-329.

Elias S. and Annas G. 1994. Generic consent for genetic screening. *N. Engl. J. Med*. 330: 1611-1613.

Kerem, B., Rommens J. M., Buchanan J. A., Markiewicz D., Cox T. K., Chakravarti A., Buchwald M., and Tsui L. C. 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245: 1073-1080.

Livingstone J. 1993. Antenatal screening for cystic fibrosis: A trial of the couple model. *Br. Med. J*. 308: 1459-1461.

Riordan, J. R., Rommens J. M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z., Zielenski. J., Loks S., Plavsic N., Chou J. L. et al. 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245: 1066-1073.

Roberts L. 1990. CF screening delayed for awhile, perhaps forever. *Science* 247: 1059-1065.

Sherif G., Brigman K., Koller B., Boucher R., and Stutts M. 1994. Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model. *Science* 266: 107-109.

Watson, J. D., Gilman, M., Wikowski, J., and Zoller M. 1992. *Recombinant DNA*, 2nd edition, p. 527. W. H. Freeman and Company, New York.

Wertz D. 1994. Attitudes toward abortion among parents of children with cystic fibrosis. *Am. J. Pub. Health* 81: 992-996.

Wilfond B. and Fost N. 1991. The cystic fibrosis gene: Medical and social implications for heterozygote detection. *J. Am. Med. Assoc*. 263: 2777-2783.

18. 乳腺癌 知情的负担

Weinberg R. 1996. *Racing to the beginning of the road: The search for the origin of cancer*. Harmony Books, New York.

ASCO Public Issues Committee. 1996. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *J. Clin. Oncol.* 14: 1730-1736.

Deville P. 1999. BRCA1 and BRCA2 testing: weighing the demand against the benefits. *Am. J. Hum. Genet.* 64: 943-948.

Ford D., Easton D., and Peto J. 1995. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am. J. Hum. Genet.* 57: 1457-1462.

Hartge P., Struewing J., Wacholder S., Brody L., and Tucker M. 1999. The prevalence of common BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi jews. *Am. J. Hum. Genet.* 64: 963-970.

Hoskins K., Stopfer J. E., Calzone K. A., Merajver S. D., Rebbeck T. R., Graber J. E., and Weber B. L. 1995. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *J. Am. Med. Assoc.* 253: 577-585.

Lerman C. 1996. Emotional and behavioral responses to genetic testing for susceptibility to cancer. *Oncology* 10: 191-199.

Scientific American. September 1996. What You Need to Know About Cancer.

Struewing J., Abeliovich D., Peretz T., Avishai N., Kaback M., Collins F., and Brody L. 1995. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenzi Jewish individuals. *Nat. Genet.* 11: 198-200.

Wooster, R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J., and Collins N. 1995. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378: 789-792.

Breast cancer information core (BIC) database at http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Labtransfer/Bic/

19. 阿尔茨海默病 你属于高危人群吗?

Pollen D. 1993. *Hannah's heirs: The quest for the genetic origins of Alzheimer's disease*. Oxford University Press, New York.

Post S. and Whitehouse P., eds. 1998. *Genetic testing for Alzheimer disease: Ethical and clinical issues*. Johns Hopkins University Press, Baltimore.

American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer Disease. 1995. Statement on use of apolipoprotein E testing for alzheimer disease *J. Am. Med. Assoc.* 274: 1627-1629.

Goate A., Charter-Harlin M., Mullan M., Brown J., Crawford F., Fidani L., Giuffra L., Haynes A., Irving N., James L., Mant R., Newton P., Rooke K., Roques P., Talbot C., Pericak-Vance M., Roses A., Williamson R., Rossor M., Owen M., and Hardy J. 1991. Segre-

gation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349: 704-706.

Kolata G. October 24, 1995. If tests hint Alzheimer's should a patient be told? *The New York Times*, p. 1.

Levy-Lahad E., Wijsman E., Nemens E., Anderson L., Goddard A., Weber J., Bird T., and Schellenberg G. 1995. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science* 269: 970-977.

Mayeux R. and Schupf N. 1995. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: The implications of progress in molecular medicine. *Am. J. Pub. Health* 85: 1280-1284.

Pollen D. A. 1993. *Hannah's heirs*. Oxford University Press, New York.

Reiman R., Caselli R., Yun L., Chen K., Bandy D., Minoshima S., Thibodeau S., and Osborne D. 1996. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the e4 allele for apolipoprotein. *N. Engl. J. Med*. 334: 752-758.

Roses A. 1995. Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol*. 38: 6-14.

Schellenberg G., Bird T., Wijsman E., Orr H., Anderson L. Nemens E., White J., Bonnycastle L., Weber J., Alonso J., Potter H., Heston L., and Martin G. 1992. Genetic linkage evidence for familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* 2258: 668-671.

Strittmatter W., Saunders A., Schmechel D., Pericak-Vance M., Enghild J., Salvesen G., and Roses A. 1993. Apolipoprotein E: High affinity binding to b-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Nat. Acad. Sci*. 90: 1977-1981.

Warrick P. Apr. 4, 1997. Nancy Reagan alone with memories for two. *Boston Globe*, p. B6.

20. 基因治疗 梦想与现实

Annas G. and Elias S., eds. 1992. *Gene mapping: Using law and ethics as guides*. Oxford University Press, New York.

Culver K. 1994. *Gene therapy: A handbook for physicians*. Mary Ann Liebert Publishers, New York.

Office of Technology Assessment. 1984. *Human gene therapy: Background paper*. U.S. Congress, Washington, D.C.

Thompson L. 1994. *Correcting the code: Inventing the genetic cure for the human body*. Simon and Schuster, New York.

Miller A. 1992. Human gene therapy comes of age. *Nature* 357: 455-460.

Mulligan R. 1993. The basic science of gene therapy. *Science* 260: 926-932.

Stolberg S. November 28, 1999. The biotech death of Jesse Gelsinger. *The New York Times Magazine*, pp. 137-150.

Sugarman J. 1999. Ethical considerations in leaping from bench to bedside. *Science* 285: 2071-2072.

Wade N. September 30, 1999. With a death, advocates of gene therapy express concerns for future of the field. *The New York Times*, p. A20.

Walters L. 1986. The ethics of human gene therapy. *Nature* 320: 225-227.
Wivel N. and Walters L. 1993. Germ-line gene modification and disease prevention; some medical and ethical perspectives. *Science* 262: 533-538.
Zanjani E. and Anderson W. 1999. Prospects for in utero human gene therapy. *Science* 285: 2084-2088.
National Institutes of Heath, www. nih. gov/od/orda/toc. htm. Office of Biotechnology Activities, Guidelines for approval of gene therapy protocols at www4. od. nih. gov/oba/guidelines. html

21. 遗传检测与隐私权 谁可以知道你的基因?

Beauchamp T. and Childress J. 1994. *Principles of biomedical ethics*, 4th ed. Oxford University Press, New York.
Holtzman N. 1989. *Proceed with caution: Predicting genetic risks in the recombinant DNA era*. Johns Hopkins University, Baltimore.
Rothstein M., ed. 1997. *Genetic secrets: Protecting privacy and confidentiality in the genetic era*. Yale University Press, New Haven.
Touchette N., Holtzman N. A, Davis J. D., and Feetham S. 1997. *Toward the 21st century: Incorporating genetics into primary health care*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.
Chapman M. 1990. Predictive testing for adult-onset genetic disease: ethical and legal implications of the use of linkage analysis for Huntington disease *Am. J. Hum. Genet*. 47: 1-3.
Fears R. and Poste G. 1999. Building population genetics resources using the UK NHS. *Science* 284: 267-268.
Fuller B., Ellis Kahn M-J., Barr P., Crowley E., Garber J., Mansoura M., P., Murray J., Phillips, J., Rothenberg, K., Rothstein M., Stopfer J., Swergold G., Weber B., Collins F., and Hudson K. 1999. Privacy in genetics research. *Science* 285: 1359-1361.
McEwen J. and Reilly P. 1992. State legislative efforts to regulate use and potential misuse of genetic information. *Am. J. Hum. Genet*. 51: 637-647.
Nelkin D. and Tancredi L. 1991. Classify and control: Genetic information in the schools. *Am. J. Law Med*. 17: 51-75.
Wertz D., Fanos J., and Reilly P. 1994. Genetic testing for children and adolescents: Who decides? *J. Am. Med. Assoc*. 272: 875-881.

22. 冷冻胚胎 人还是财产?

Human Fertilisation Embryology Authority. 1995. *Code of Practice*. London.
Radin M. 1996. *Contested commodities*. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts.
Robertson J. 1994. *Children of choice; Freedom and the new reproductive technologies*. Princeton University Press, New Jersey.
American Fertility Society. 1994. American law and assisted reproductive technologies. *Fert. Steril*. 62: 8S-12S.
Bonnicksen A. 1992. Genetic diagnosis of human embryos. *Hastings Centr. Rep*.

22: S5-S11.
Burn J. and Strachan, T. 1995. Human embryo use in developmental research. *Nat. Genet.* 11: 3-6.
Committee of Inquiry into Human Fertilisation and Embryology. July 28, 1984. Recommendations of the Warnock Committee. *Lancet* 2: 217-218.
The Ethics Committee of the American Fertility Society. 1990. Ethical considerations of the new reproductive technologies. *Fertil. Steril.* 53: 1S-104S.
Goldberg C. November 5, 1999. Massachusetts case is latest to ask court to decide fate of frozen embryos. *The New York Times*, p. A19.
Margolick D. June 27, 1984. Legal rights of embryos. *The New York Times*, p. 17.
News. 1995. Embryo research tests NIH's mettle. *Nat. Med.* 1: 5.
Schwarz J. September 28, 1994. Panel backs funding of embryo research; abortion foes denounce proposed rules. *The Washington Post*, p. A1.
Simpson J. and Carson S. 1992. Preimplantation genetic diagnosis. *N. Engl. J. Med.* 327: 951-953.
Yardley, J. April 17, 1999. Investigators say embryologist knew he erred in egg mix-up. *The New York Times*, p. A13.

23. 克隆 为什么人人都反对?

Di Berardino, M. 1997. *Genomic potential of differentiated cells*. Columbia University Press, New York.
Di Berardino, M. 1998. *Cloning: Past, present, and the exciting future*. Federation of American Societies for Experimental Biology. Breakthroughs in Bioscience Series (www.faseb.org/opar/cloning).
Report and Recommendations of the National Bioethics Advisory Commission 1997. *Cloning human beings*, Rockville, Maryland.
Editorial. 1997. Clone encounters. *Nat. Genet.* 15: 323-324.
Kato Y., Tani T., Sotomaru Y., Kurokawa K., Kato J., Doguchi H., Yasue H., and Tsunoda Y. 1998. Eight calves cloned from somatic cells of a single abult. *Science* 282: 2095-2098.
Nature, vol.385. February 27, 1997. Front cover.
Robertson J. 1999. Two models of human cloning. *Hofstra Law Rev.* 27: 609-639.
Robertson J. 1999. Ethics and policy in embryonic stem cell research. *Kennedy Inst. Ethics J.* 9: 109-136.
Shapiro H. 1999. Ethical dilemmas and stem cell research. *Science* 285: 2065.
Vogel G. 1999. Capturing the promise of youth. *Science* 286: 2238-2239.
Wakayama T., Perry A., Zuccotti S., Johnson K., and Yanagimachi R. 1998. Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei. *Nature* 394: 369-374.
Wilmut I., Schnieke A., Mcwhir J., Kind A., and Campbell K. 1997. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385: 810-813.
The Joint Steering Committee for Public Policy at www.jscpp.org/jscpp/Stem-

cell.htm
Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) at www.phrma.org/genomics/cloning/stem.html

24. 优生学 我们可以改进基因库吗?

Kevles, D. 1985. *In the name of eugenics*. Knopf. New York.
Ludmerer K. 1972. *Genetics and American Society*, Johns Hopkins University Press, Baltimore.
Osborn F. 1968. *The future of human heredity: An introduction to eugenics in modern society*. Weybright and Talley, New York.
Pearson K. 1924. *The life, letters and labours of Francis Galton*, Volume Ⅱ. *Researches of middle life*. Cambridge at the University Press, United Kingdom.
Reilly, P. 1990. *The surgical solution: A history of involuntary sterilization in the United States*. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
Board of Directors of the American Society of Human Genetics. 1999. Eugenics and the misuse of genetic information to restrict reproductive freedom. *Am. J. Hum. Genet*. 64: 335-338.
Editorial, September 12, 1993. Wanted: Smart sperm. *Boston Globe*, pp.1, 39.
Gill M. March, 1995. The genius babies. *Ladies Home Journal* pp.76-82.
Horgan J. June 1993. Eugenics revisited. *Sci. Am*. 268: 122-131.

译　后　记

从最初拿到《林肯的DNA》一书的原件到现在译稿成形几近付梓，算来也有一年了。书中由遗传学故事引发出的伦理争论和思索，虽并非短短的24个章节和一年的翻译修改可以穷尽，却也能深入浅出地加深人们对一些常见遗传学问题的了解。

这本书写成于分子生物学和遗传学蓬勃发展的21世纪之初，作者在序言中提到，自己投身于遗传学是受到了神秘的声音的召唤。抛开这种有些玄妙的说法，不如说是遗传学当时的感召力令许多人都对它产生了好奇。那些与人类本性、日常生活、疾病健康等息息相关的问题，看似都能在遗传学中找到答案，但又扑朔迷离。作者正是掌握了读者的好奇的心态，用说故事的轻松方式和自己特有的遗传学、医学和法律的综合背景，为我们提供了一册相当不错的遗传学科普读物，内容海阔天空，不一而足。读者既可以看到作者身为遗传学家用浅显的语言为大家揭示一个个遗传机制，又能看到他作为医生时在医学上面临的一些遗传学难题，当然还有他作为律师时狡黠地对

相关法律进展进行引经据典。

当然，不可避免的是，由于遗传学的飞速发展，书内的一些内容现在看来终有其局限性。作者也无法面面俱到，对于某些问题的看法也可能因为了解不够全面而有失偏颇。比如第24章中，作者讲述了优生学和优生运动的简史及他对优生学的一些看法。并对中国的现行法律之一《中华人民共和国母婴保健法》的第十条、第十六条* 提出了质疑。但如果作者能够了解这是由于语言上的错用而造成的误解，想必也会收回自己的疑问。《母婴保健法》出台甫始的译名曾是“Eugenic Law”，而西方人普遍将“eugenics”用来表示高尔顿当年发起并影响到美国、德国生育政策的优生运动。但中文“优生”的意思则是“生一个好而健康的孩子”或“提高人口素质”，该词也已沿用了数十年。此外，正如作者在书中提到的，中国目前残疾人的总数已有6000万，而这个数字几乎与法国人口总数相当。伦理学上的争议和中国国情也是必须考虑的因素。不过，在1998年于北京举行的第十八届国际遗传学大会（北京曾因为《母婴保健法》引发的争议而险些被取消承办该届会议的资格）上，中国政府对此不当翻译进行了更正，并决定今后新闻部门将把“优生”一词译为“healthy birth”或“birth health”，并对上述存有争议的条文给予了解释和伦理讨论。会议之后的数年内，中国政府和相关部门也对该法进行了一些补充，提出了一些建设性意见。** 在翻译的过程中，我们为忠实原著，采取了直译的方式。在此，借译后记一角加以说明。

翻译中，我们只能兢兢业业力求不失作者的本意，难免在文采上稍有不足。所幸这些故事本身也着实有趣，不会因语言而有所逊色。只希望这本书，也能焕发出神秘的召唤，让更多对遗传学抱有

兴趣的人能真正跨入遗传学的大门。

译者

2005年7月

* 《中华人民共和国母婴保健法》相关条款：

第十条　经婚前医学检查，对诊断患医学上认为不宜生育的严重遗传性疾病的，医师应当向男女双方说明情况，提出医学意见；经男女双方同意，采取长效避孕措施或者施行结扎手术后不生育的，可以结婚。但《中华人民共和国婚姻法》规定禁止结婚的除外。

第十六条　医师发现或者怀疑患严重遗传性疾病的育龄夫妻，应当提出医学意见。育龄夫妻应当根据医师的医学意见采取相应的措施。

** 卫生部医学伦理专家委员会曾建议将第十条改成："经婚前检查，对诊断患医学上不宜生育的严重遗传病的，医师应当向男女双方说明情况，提出医学意见，鼓励男女双方采取长效避孕措施或者施行结扎手术。"委员会还建议，将第十六条改成："医师发现或者怀疑患严重遗传性疾病的育龄夫妻，应当提出医学意见，育龄夫妻应当根据医师的意见和本人意愿采取相应的措施。"全国人大法制委员会卫生部医学伦理专家会议也决定，严重遗传性疾病的定义要征求专家意见后确定。此外，在2001年6月20日，中国政府公布了《中华人民共和国母婴保健法实施办法》，并于公布之日起施行，由第十四条、第十七条和第二十二条可见，与《母婴保健法》相关的实践在沿着符合伦理学的方向前进。而《母婴保健法》的相关条款的修改，应该也指日可待。

《中华人民共和国母婴保健法实施办法》相关条款：

第十四条　经婚前医学检查，医疗、保健机构应当向接受婚前医学检查的当事人出具婚前医学检查证明。

婚前医学检查证明应当列明是否发现下列疾病：

（一）在传染期内的指定传染病；

（二）在发病期内的有关精神病；

（三）不宜生育的严重遗传性疾病；

（四）医学上认为不宜结婚的其他疾病。

发现前款第（一）项、第（二）项、第（三）项疾病的，医师应当向当事人说明情况，提出预防、治疗以及采取相应医学措施的建议。当事人依据医师的医学意见，可以暂缓结婚，也可以自愿采用长效避孕措施或者结扎手术；医疗、保健机构应当为其治疗提供医学咨询和医疗服务。

第十七条　医疗、保健机构应当为育龄妇女提供有关避孕、节育、生育、不育和生殖健康的咨询和医疗保健服务。

医师发现或者怀疑育龄夫妻患有严重遗传性疾病的，应当提出医学意见；限于现有医疗技术水平难以确诊的，应当向当事人说明情况。育龄夫妻可以选择避孕、节育、不孕等相应的医学措施。

第二十二条　生育过严重遗传性疾病或者严重缺陷患儿的，再次妊娠前，夫妻双方应当按照国家有关规定到医疗、保健机构进行医学检查。医疗、保健机构应当向当事人介绍有关遗传性疾病的知识，给予咨询、指导。对诊断患有医学上认为不宜生育的严重遗传性疾病的，医师应当向当事人说明情况，并提出医学意见。